

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
Abteilung Forensische Genetik
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Entwicklung einer dualen Strategie zur DNA-Analyse von
Mischspuren zur Aufklärung von Straftaten gegen die sexuelle
Selbstbestimmung

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Josephine Purps

aus Berlin

Datum der Promotion: 14.09.2018

| | | |
|-------|--|-----|
| i. | Inhaltsverzeichnis | I |
| ii. | Abkürzungsverzeichnis..... | III |
| 1. | Zusammenfassung / Abstract..... | 1 |
| 2. | Einführung..... | 2 |
| 2.1. | Straftaten gegen die sexuelle Selbstbestimmung..... | 2 |
| 2.2. | Forensische DNA-Analyse..... | 3 |
| 2.3. | Y-chromosomale Marker..... | 5 |
| 2.4. | Beweiskraft von DNA-Untersuchungen mit Y-STRs..... | 7 |
| 3. | Zielstellung..... | 9 |
| 4. | Methodik..... | 10 |
| 4.1. | Probenmaterialien für Populationsstudien und Verwandtschaftsanalysen..... | 10 |
| 4.2. | Probenmaterialien für forensische Untersuchungen..... | 10 |
| 4.3. | STR-Multiplex Analysen..... | 11 |
| 4.4. | Markerspezifische und populationsgenetische Datenauswertung..... | 12 |
| 4.5. | Genetische Distanzen zwischen Populationen..... | 12 |
| 5. | Ergebnisse..... | 12 |
| 5.1. | Populationsbasierte Studie zur Validierung zweier Y-STR Panels..... | 12 |
| 5.2. | Validierung einer dualen Analysestrategie für Spuren aus Sexualstraftaten..... | 14 |
| 6. | Diskussion..... | 14 |
| 7. | Literaturverzeichnis..... | 19 |
| 8. | Eidesstattliche Versicherung..... | 29 |
| 9. | Anteilerklärung an den ausgewählten Publikationen..... | 31 |
| 10. | Ausgewählte Publikationen..... | 35 |
| 10.1. | Publikation 1..... | 35 |
| 10.2. | Publikation 2..... | 37 |
| 10.3. | Publikation 3..... | 39 |
| 10.4. | Publikation 4..... | 41 |
| 10.5. | Publikation 5..... | 43 |
| 11. | Lebenslauf..... | 45 |
| 12. | Komplette Publikationsliste..... | 47 |
| 13. | Danksagung..... | 51 |

ii. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------------------------|--|
| AMOVA | Analyse der molekularen Varianz (analysis of <u>m</u> olecular <u>v</u> ariance) |
| BKA | <u>B</u> undes <u>k</u> riminal <u>a</u> mt |
| bp | Basenpaar (<u>b</u> ase <u>p</u> air) |
| DAD | <u>D</u> NA- <u>A</u> nal <u>y</u> se- <u>D</u> atei |
| DC | Diskriminierungskapazität (<u>d</u> iscrimination <u>c</u> apacity) |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (<u>d</u> esoxyribo <u>n</u> ucleic <u>a</u> cid) |
| DYS | DNA Y-chromosomales Segment (<u>D</u> NA <u>Y</u> chromosome <u>s</u> egment) |
| FBI | <u>F</u> ederal <u>B</u> ureau of <u>I</u> nvestigation |
| F _{ST} /R _{ST} | Fixationsindices in der Populationsgenetik |
| GD | Gendiversität (<u>g</u> ene <u>d</u> iversity) |
| HD | Haplotypdiversität (<u>h</u> aplotype <u>d</u> iversity) |
| LKA | <u>L</u> andes <u>k</u> riminal <u>a</u> mt |
| LR | statistischer Test zur Bewertung alternativer Hypothesen (<u>l</u> ikelihood <u>r</u> atio) |
| MB | <u>M</u> elde <u>b</u> ogen |
| MDS | multidimensionale Skalierung (<u>m</u> ultidimensional <u>s</u> caling) |
| MHT | Haplotyp im 9-Lokusformat (<u>m</u> inimal <u>h</u> aplotype) |
| MP | Übereinstimmungswahrscheinlichkeit (<u>m</u> atch <u>p</u> robability) |
| μ | Mutationsrate |
| ng | <u>N</u> anogramm; 10 ⁻⁹ g |
| NGM SElect | AmpFLSTR [®] <u>NGM SElect</u> [™] PCR Amplification Kit (ThermoFisher, Darmstadt) |
| PCR | Polymerasekettenreaktion (<u>P</u> olymerase <u>C</u> hain <u>R</u> eaction) |
| pg | <u>P</u> icogramm; 10 ⁻¹² g |
| PKS | <u>P</u> olizeiliche <u>K</u> riminal <u>s</u> tatistik |
| PPY | <u>P</u> ower <u>P</u> lex [®] <u>Y</u> System (Promega Corporation, Mannheim) |
| PPY23 | <u>P</u> ower <u>P</u> lex [®] <u>Y23</u> System (Promega Corporation, Mannheim) |
| RMP | Übereinstimmungswahrscheinlichkeit der DNA-Profile einer zufällig aus der Population gezogenen Person und einer Spur (<u>r</u> andom <u>m</u> atch <u>p</u> robability) |
| RM Y-STR | schnell-mutierender Y-STR (<u>r</u> apidly <u>m</u> utating <u>Y</u> chromosomal <u>s</u> hort <u>t</u> andem <u>r</u> epeat) |
| SMM | Ein-Schritt-Mutationsmodell (<u>s</u> tepw <u>i</u> se <u>m</u> utation <u>m</u> odel) |
| SNP | Einzelnukleotidpolymorphismus (<u>s</u> ingle <u>n</u> ucleotide <u>p</u> olymorphism) |
| SOP | Standardvorgehensweise (<u>s</u> tandard <u>o</u> perating <u>p</u> rocedure) |
| StGB | <u>S</u> trafgeset <u>b</u> uch |

| | |
|------------|--|
| StPO | <u>S</u> traf <u>p</u> rozess <u>o</u> rdnung |
| STR | kurze repetitive DNA-Sequenzmotive (<u>s</u> hort <u>t</u> andem <u>r</u> ep <u>e</u> at) |
| SWGAM | <u>S</u> cientific <u>W</u> orking <u>G</u> roup for <u>D</u> NA <u>A</u> nalysis <u>M</u> ethods |
| YHRD | <u>Y</u> chromosome <u>H</u> aplotype <u>R</u> eference <u>D</u> atabase |
| Yfiler | AmpFLSTR [®] <u>Y</u> filer [®] PCR Amplification Kit (ThermoFischer, Darmstadt) |
| YfilerPlus | <u>Y</u> filer TM <u>P</u> lus PCR Amplification Kit (ThermoFischer, Darmstadt) |
| Y-SNP | Einzelnukleotidpolymorphismus auf dem Y-Chromosom (<u>Y</u> chromosomal <u>s</u> ingle <u>n</u> ucleotide <u>p</u> olymorphism) |
| Y-STR | kurzes repetitives Sequenzmotiv auf dem Y-Chromosom (<u>Y</u> chromosomal <u>s</u> hort <u>t</u> andem <u>r</u> ep <u>e</u> at) |

1. Zusammenfassung / Abstract

Zusammenfassung

Das Ziel der forensischen DNA-Analyse besteht darin, Individuen anhand ihrer DNA-Profile verlässlich voneinander zu unterscheiden und einer Spur eindeutig zuzuordnen. Vollständige autosomale STR-Profile sind individuell, während der Beweiswert Y-chromosomaler STR-Profile (Haplotyp) noch deutlich geringer ist. Ein Grund dafür ist der paternale Erbgang des Y-Chromosoms, d. h. die rekombinationsfreie Weitergabe identischer Kopien von Generation zu Generation, die sich nur durch Spontanmutationen differenzieren lassen. Doch gerade diese mannspezifische Eigenschaft macht die Y-STRs für die komplexen Mischspuren in der Deliktgruppe der Sexualstraftaten so wertvoll, weshalb Y-chromosomale Analysen heutzutage zum Standardrepertoire forensischer Labore gehören. Mit Hilfe neuer Y-STR Markersets soll die Differenzierungskraft von Y-chromosomalen Haplotypen verbessert und somit der Beweiswert einer Y-chromosomalen Übereinstimmung bei forensischen Fragestellungen deutlich gesteigert werden. Im Rahmen meiner wissenschaftlichen Arbeit wurden zwei neue hochauflösende Y-STR Markersets (ein 23 und ein 13 Y-STR Panel) populationsgenetisch untersucht und hinsichtlich molekulargenetischer und forensischer Charakteristika analysiert und bewertet. Die 36 Y-STRs zeigten insgesamt hohe Gendiversitäten, insbesondere die 13 Y-STRs mit überdurchschnittlich hohen Mutationsraten ($\mu > 10^{-2}$ [1]). Ihre Anwendung erreichte die nahezu vollständige Differenzierung unverwandter Individuen einer Population. Mit zunehmender Anzahl der eingesetzten Y-STRs und ihrer Auswahl nach Mutabilität und Variabilität wurde die Individualisierbarkeit einer DNA-Probe deutlich gesteigert, d. h. das nunmehr auch ein Anteil der Verwandten in väterlicher Linie unterschieden werden kann. Die Ergebnisse zur Etablierung einer neuen DNA-basierten Analyseverfahren mit autosomalen und Y-chromosomalen Markern (insgesamt 39 STRs) bei Misch- und Kontakts Spuren aus Straftaten gegen die sexuelle Selbstbestimmung zeigten einen deutlichen Informationszugewinn. In 287 Fällen wurden 110 informative autosomale (datenbankfähige) Profile und insgesamt 133 informative (vollständige) Y-chromosomale Einzelprofile generiert, ein Zugewinn an informativen Profilen von ~21 % gegenüber einer ausschließlich autosomalen STR-Analyse. Mit Hilfe der *single-copy* Y-STRs konnten Mischungen mehrerer männlicher Spurenverursacher dreimal häufiger als mit autosomalen STRs erkannt werden. Es bleibt festzuhalten, dass ein Zehntel aller untersuchten Fälle ohne Y-STR Analyse ergebnislos, die (autosomal) latente männliche DNA also unentdeckt geblieben wäre. Die Y-chromosomale Analyse mit den hier beschriebenen Markern verbessert somit die Empfindlichkeit und die Aussagekraft der forensischen DNA-Analyse.

Abstract

The goal of forensic DNA analysis is to reliably distinguish individuals by their DNA profiles and clearly assign them to a trace. Full autosomal STR profiles are individual, while the evidence of Y-chromosomal STR profiles (haplotype) is still significantly lower. A reason for this is the paternal inheritance of the Y chromosome, meaning the recombination-free transmission of identical copies from generation to generation, which can only be differentiated by spontaneous mutations. However, it is precisely this male-specific property that makes the Y-STRs so valuable for complex mixed biological traces in cases of sexual assault, which is why nowadays Y-chromosomal analyses belong to the standard repertoire of forensic laboratories. With the use of the new Y-STR marker sets, the discrimination capacity of Y-chromosomal haplotypes is improved and thus the evidential value of a Y-chromosomal match in forensic applications is clearly increased. In my thesis, two new high-resolution Y-STR marker sets (23 and 13 Y-STR panel) were examined in population genetics and analyzed and evaluated for molecular genetic and forensic parameters. The 36 Y-STRs showed high gene diversity, in particular the 13 Y-STRs with higher mutation rates ($\mu > 10^{-2}$ [1]). Their application reached (almost) complete differentiation of unrelated males of a population. With the increasing number of Y-STRs used and their selection for mutability and variability, the individualization level of a DNA sample was significantly increased, which means that a proportion of the relatives in the paternal line can now be distinguished. The results for the establishment of a new DNA-based analytical method using autosomal and Y-chromosomal markers (total of 39 STRs) in mixed biological traces and touch stains in sexual assault cases showed a clear gain in information. In 287 cases, 110 informative autosomal (reportable to database) profiles and a total of 133 informative (complete) Y-chromosomal single-source profiles were generated, an increase of ~ 21 % informative profiles compared to stand-alone autosomal STR analysis. With the help of the single-copy Y-STRs, mixtures of several male donors could be detected three times more frequently than with autosomal STRs. It remains to be noted that one-tenth of all cases would have remained inconclusive; the (autosomal) latent male DNA would have remained undetected, if Y-STR analysis had been omitted. The Y-chromosomal analysis with the markers described here thus improves the sensitivity and accuracy of the forensic DNA analysis.

2. Einführung

2.1. Straftaten gegen die sexuelle Selbstbestimmung

Die Aufklärung von Straftaten gegen die sexuelle Selbstbestimmung (Abschnitt 13 StGB §§ 174-184j und Abschnitt 14 StGB § 175) ist für die Strafverfolgung der Täter, für die Bewälti-

gung der damit einhergehenden physischen und psychischen Verletzungen der Opfer und zur Prävention von großer gesellschaftlicher Relevanz. Laut PKS wurden in Deutschland in den Jahren 2011 bis 2015 jährlich knapp 47 000 Straftaten gegen die sexuelle Selbstbestimmung registriert, davon knapp 3000 in Berlin [2, 3]. Experten gehen dabei von einer hohen Dunkelziffer aus. Noch immer sind Straftaten gegen die sexuelle Selbstbestimmung gesellschaftlich tabuisiert, sodass Scham, Verdrängung und Rückzug das Anzeigeverhalten der Opfer beeinflussen. Insbesondere bei sexuellem Missbrauch unter Ausnutzen eines Abhängigkeitsverhältnisses von Kindern und Widerstandsunfähigen wird von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen. So liegt der Anteil der angezeigten Straftaten gegen die sexuelle Selbstbestimmung an allen Straftaten deutschlandweit bei nur 0,8 %, in Berlin bei 0,5 % [2, 3]. Für alle angezeigten Straftaten gegen die sexuelle Selbstbestimmung wird deutschlandweit eine relativ hohe Aufklärungsquote von > 80 % (in Berlin von 60,8 % - 65,1 %) erreicht, was u. a. auf die Verfügbarkeit von Täterspuren zurückzuführen ist, die mittels DNA-Analysen zuzuordnen sind. Insbesondere für diese Deliktgruppe stehen die DNA-Spuren und die Tat oftmals im direkten Bezug zueinander. Nur die DNA-Analyse ist geeignet einen Sachbeweis zu liefern und gleichzeitig durch eine biostatistische Berechnung den Beweiswert zu quantifizieren [4].

2.2. Forensische DNA-Analyse

Die forensische DNA-Analyse soll den maximalen Informationsgehalt einer Spur ermitteln, indem sie individualspezifische DNA-Profile generiert, abgleicht und so faktische Beweise zur Identität eines Spurenlegers liefert. Tatrelevante Spuren geben Hinweise auf den Täter, auf das Opfer und / oder zum Tathergang selbst. Sie dienen sowohl der be- als auch entlastenden Beweisführung.

Bereits im Jahre 1984 beschrieb Alec J. Jeffreys erstmalig ein Verfahren zum genetischen Fingerabdruck (*DNA fingerprinting*) und revolutionierte damit die forensische DNA-Analyse [5, 6]. Die DNA wird aus kernhaltigen Zellen gewonnen, die einerseits aus Blut oder Sekreten (Speichel, Samenflüssigkeit) und seit 1997 auch aus Hauteptithelien (Hautzellen) stammen [7]. Hautzellen, die infolge eines Kontaktes auf Oberflächen (Haut, Textilien, Gegenständen) haften, sind sog. Kontaktsuren. Sie sind mit dem bloßen Auge nicht erkennbar und enthalten häufig nur sehr geringe DNA-Mengen im Niedrigzellbereich. Erschwerend kommt hinzu, dass es sich bei diesen Spuren oft um komplexe unbalancierte DNA-Mischungen handelt [8]. Der Anteil von Kontaktsuren am gesamten Fallaufkommen ist in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Anfang der 1990er Jahre etablierte sich die erste PCR-basierte DNA-Analysemethode in der Forensik [9]. Diese Methode führte wegen der hohen Nachweisempfindlichkeit zu einer enormen Erweiterung

des Analysespektrums. Heute reichen nur wenige menschliche Zellen (5-10 Zellen entsprechen 30-60 pg DNA [10]) aus, um ein informatives DNA-Profil zu generieren.

Die in der forensischen Genetik verwendeten DNA-Loci sind sog. *short tandem repeats* (STRs). Das sind kurze repetierte Motivketten aus 2 bis 6 Wiederholungseinheiten (Repeats) im nicht-codierenden Bereich des menschlichen Erbgutes. Diese Loci (Genorte) sind über alle Chromosomen verteilt, ihre Vererbung erfolgt – mit Ausnahme Y-chromosomal lokalisierter STRs – durch freie Rekombination unabhängig voneinander. STRs weisen durch Mutationsereignisse unterschiedliche Motivzahlen und damit Wiederholungseinheiten auf. Die Mutationsraten (μ) einer Motiv-Insertion oder -Deletion (Längenpolymorphismus) sind an solchen repetitiven Loci bis zu einer Millionen Mal höher als ein Basenaustausch (Substitution), der einen Einzelbasenpolymorphismus SNP (*single nucleotide polymorphism*) generiert [11]. Dadurch findet sich in allen Populationen an jedem dieser hochpolymorphen Loci ein breites Spektrum verschiedener STR-Varianten (Allele). Die Anzahl der Repeats je diploiden Locus variiert individuell, ändert sich im Laufe des Lebens nicht und ist in allen Zellen des Individuums identisch (somatische Stabilität) [12]. Die forensisch relevanten STRs zeigen viele unterschiedliche Allele mit einer typischen Frequenz zwischen 5 % und 20 % in der Bevölkerung [13]. Daraus ergibt sich biostatistisch bei hoher Zahl möglicher Allelkombinationen und untersuchter Loci eine äußerst geringe Wahrscheinlichkeit, dass zwei Personen das gleiche DNA-Muster aufweisen. Die Nomenklatur der Varianten beruht auf der Zahl ihrer Motive, sodass sich bei Kombination mehrerer Sequenzen von verschiedenen Chromosomen ein einfacher numerischer Code ergibt. Dieser Code, in der polizeilichen Praxis bestehend aus mindestens 8 bis gegenwärtig 16 Sequenzen [14, 15], ist für jeden Menschen, mit Ausnahme monozygoter Zwillinge, individualisierend.

Die DNA-Analyse ist stets vergleichend. Verlässliche DNA-Profile werden aus beliebigen Spurenlägern generiert und miteinander verglichen, entweder als Spur-Spur Vergleich oder aber direkt als Vergleich zwischen möglichem Spurenverursacher und biologischer Spur. In Deutschland ist seit 1998 die rechnergestützte Speicherung und der Abgleich von Spuren- und Personenprofilen in polizeilichen DNA-Datenbanken möglich. Die DNA-Analyse-Datei (DAD) ist beim BKA angesiedelt. Die gesetzlichen Grundlagen zur Abnahme, Untersuchung und Einlagerung von DNA-Spuren und Personenprofilen in die DAD sind im § 81 StPO geregelt und von der konkreten Straftat im Sinne des StGB abhängig.

2.3. Y-chromosomale Marker

Auch das Y-Chromosom besitzt polymorphe, forensisch relevante Sequenzen (Y-STRs und Y-SNPs) in seinen ausgedehnten nicht-kodierenden Regionen [16, 17]. Mangels Rekombination werden die Allele mehrerer untersuchter Loci gekoppelt, als Haplotyp (STR-basiert) oder als Haplogruppe (SNP-basiert), entlang der Patriline vererbt. Dieses DNA-Muster bleibt solange unverändert, bis eine spontane meiotische Mutation eine neue Variante kreiert [18]. Ein Y-chromosomaler Haplotyp charakterisiert also, anders als ein individueller autosomaler Genotyp, eine ganze väterliche Genealogie. Über Generationen hinweg können Haplotypen (bei Mutationsraten von $3,78 \times 10^{-4}$ bis $7,44 \times 10^{-2}$ pro Locus und Generation) ohne Mutation vererbt werden [1]. Infolge von Migration, geografischer, sprachlicher und kultureller Isolation, Bevölkerungsexpansion und Radiation lassen sich unter den heutigen männlichen Populationen Cluster ähnlicher Haplotypen finden, die auf gemeinsame Vorfahren zurückgeführt werden können. Je mehr Vorfahren eine Population hat, desto mehr Cluster lassen sich identifizieren und je rascher die Population wächst, desto mehr Varianten pro Cluster lassen sich finden. Diese Cluster lassen sich zudem Ästen im Stammbaum aller Y-Chromosomen zuordnen, die mit Y-SNPs definiert werden [19].

Die Vorteile Y-chromosomaler Marker, die sich für die forensische DNA-Analyse ergeben, sind bedeutend und ihre Anwendung umfasst ein breites Spektrum. So eignen sich Y-STRs mit hohen Mutationsraten zur Differenzierung unverwandter und verwandter männlicher Personen. Hingegen finden Y-STRs mit geringerer Mutabilität Anwendung bei der Feststellung paternaler Abstammung über mehrere Generationen hinweg [Publikation 5]. Weiterhin kann eine kombinierte Analyse von Y-STRs und Y-SNPs die Herkunft einer männlichen Person durch Zuordnung zu einem Ast der Y-Phylogenie eingrenzen. Das ist einerseits für die Identifikation unbekannter Toter [20, 21] als auch bei archäologischen Verwandtschaftsanalysen [22] von Bedeutung.

Das Hauptanwendungsgebiet der geschlechtsspezifischen Y-STRs ist jedoch die Untersuchung von Mischspuren aus Sexualstraftaten zur Identifizierung des / der männlichen Spurenverursacher/s [23-26]. Die überwiegende Zahl dieser Straftaten wird von Männern begangen (~96 %) [3]. In diesen Fällen entstehen häufig unbalancierte Mischspuren aus vielen weiblichen und wenigen männlichen Zellen. Das gilt sowohl für Abstriche aus dem Körperinneren der Geschädigten als auch für Kontaktsuren. Bei der konventionellen autosomalen STR-Analyse werden bei der Untersuchung solcher latenter Mischspuren die männlichen Allele durch die deutlich stärkeren Signale des Opfers überlagert und sind somit kaum oder gar nicht detektierbar [27]. Ursächlich dafür ist die sog. präferentielle Amplifikation. Das bedeutet, dass in den ersten PCR-Zyklen die stärker konzentrierte DNA-Komponente einer Mischung wegen der Konkurrenz

der Primer effizienter amplifiziert wird, als der geringer konzentrierte Anteil [28-30]. Dies führt dazu, dass die beiden Komponenten der Mischung nicht in ihren wahren Proportionen detektiert werden. Die geringer konzentrierte Komponente wird bereits unterhalb eines Mischungsverhältnisses von 1 zu 10 [27, 31] nicht mehr detektiert und bleibt damit unsichtbar, selbst wenn die absolute DNA-Menge für die Detektion ausreichen würde. Wenn dagegen in der PCR-Analyse Y-chromosomaler Marker, die weibliche Komponente als Target nicht um die Primer konkurriert, wird die männliche DNA quantitativ amplifiziert [32, 33]. Die alleinige Anwendung der konventionellen autosomalen STR-Analyse würde somit häufig zu keiner Tataufklärung führen. Um in diesem Bereich latenter Spuren mit Mischungscharakter zu besseren Ergebnissen zu gelangen, wurde von der Arbeitsgruppe Forensische Genetik der Charité die parallele autosomale und Y-chromosomale DNA-Analyse vorgeschlagen [34]. Diese duale Strategie wird seither von vielen forensischen Laboren verfolgt. Viele Labore untersuchen diese Zellmischungen vorab auf Spermazellen bzw. auf Bestandteile von Samenflüssigkeit. Dazu stehen eine Reihe verschiedener Analyseverfahren zur Verfügung. Serologische Untersuchungen zur Identifizierung von Samenflüssigkeit bzw. Spermatozoen, wie der prostataspezifische Antigentest [35, 36], der Test auf saure Phosphatase [37, 38] und Semenogelin [39, 40] sind schnelle Verfahren, aber nicht absolut verlässlich (falsch positive und negative Befunde u. a. auf Grund der Wechselwirkung mit anderen Substanzen [41-45]). Zudem verbrauchen diese Verfahren beweishebliches DNA-Material. Die am häufigsten verwendete Methode zur visuellen Detektion von Spermatozoen und Samenflüssigkeit ist die Untersuchung zytologischer Präparate mit dem Mikroskop. Eine Lasermikrodissektion zur Spermienanreicherung kann angeschlossen werden [46, 47]. Auch die differentielle Lyse [48, 49] in Kombination mit Sperma-Elution [50] ist eine Standardmethode um den männlichen Spurenanteil separat zu untersuchen. Mit Hilfe der real-time PCR lässt sich der männliche DNA-Anteil quantifizieren [51]. Nur wenn sich der Verdacht auf Sperma bzw. Samenflüssigkeit in einer der Voruntersuchungen bestätigt und / oder wenn (nach vorheriger differentieller Lyse) autosomale Marker nicht informativ genug waren, schließt sich in vielen Laboren eine Y-chromosomale DNA-Analyse an. Dieses Vorgehen empfiehlt z. B. die US-amerikanische Arbeitsgruppe SWGDAM (<https://swgdam.org>) [52]. Demgegenüber steht eine primär DNA-basierte Strategie, die Y-chromosomale und autosomale STRs bei komplexen Mischspuren aus männlicher und weiblicher DNA aus Sexualstraftaten parallel typisiert. Hierbei können auch Epithelzellen des Mannes nachgewiesen werden, die bei der Penetration übertragen werden und bei allen anderen Methoden nicht detektiert würden. Diese duale Analysestrategie ist der zentrale Untersuchungsgegenstand meiner wissenschaftlichen Arbeit, in deren Rahmen auch die Beweiskraft der Y-STRs mittels populationsgenetischer Methoden untersucht wurde.

2.4. Beweiskraft von DNA-Untersuchungen mit Y-STRs

Die Bestimmung des Beweiswertes einer Übereinstimmung von zwei DNA-Profilen beruht auf probabilistischen Modellannahmen. Dabei wird abgeschätzt, wie groß die Chance ist, dass zwei Personen zufällig das gleiche DNA-Profil besitzen (RMP). Eine Möglichkeit zur Mitteilung des Ergebnisses ist die Berechnung einer *Likelihood ratio* (LR). Diese Berechnung stellt zwei alternative Hypothesen einander gegenüber und erklärt die bedingte Wahrscheinlichkeit für das Zustandekommen des DNA-Ergebnisses unter Berücksichtigung der beiden Hypothesen. Bei der Y-chromosomalen Analyse, bei der Haplotypen analysiert werden, bedarf es der Haplotypfrequenz (f), die Häufigkeit mit der der Haplotyp einer Person in einer Population vertreten ist [53]. Die Frequenz zu einem beobachteten Haplotypen leitet sich aus populationsbasierten Studien ab, die in Referenzdatenbanken gespeichert sind und entweder als konstante (Zählmethode, Brenners Kappa [54, 55]) oder variable Größen (*haplotype surveying* Methode [56], Diskrete Laplace Methode [57]) geschätzt werden. Umfangreiche Referenzdatenbanken zu allen Haplotypformaten sind zur Interpretation Y-chromosomaler Analyseergebnisse in der forensischen Praxis und zur Beweiswertermittlung unerlässlich. Die forensische Referenzdatenbank YHRD - *Y Chromosome Haplotype Reference Database* (<https://yhrd.org>) - wurde im Jahr 1999 an der Charité etabliert [58]. Sie ermöglicht die webbasierte Datenbankrecherche. Ihre Suchmaske lässt sich den verschiedenen Datenformaten anpassen (1 bis 29 Y-STR Loci). Die YHRD umfasst im derzeitigen Release 53 (01.03.2017) 183 655 Referenzhaplotypen im minimalen Haplotypformat (MHT, 9 Locusformat), davon 32 326 Haplotypen im 23 Locusformat, 20 495 im 27 Locusformat und 20 495 Y-SNP typisierte Haplotypen, die vor allem zur Eingrenzung der Populationszugehörigkeit Verwendung finden. Die eingestellten Daten stammen aus Populationsstudien, die strengen Qualitätsstandards unterliegen. Die Datenbank wird regelmäßig aktualisiert.

Im Gegensatz zu vielen autosomalen Markern variiert die Häufigkeit Y-chromosomaler Haplotypen von Population zu Population zum Teil deutlich [59, 60]. Gründe für diese Unterschiede sind zum einen die geringe effektive Populationsgröße für Y-Chromosomen im Vergleich zu Autosomen und X-Chromosomen, die eine stärkere genetische Drift bewirkt [61, 62], und zum anderen die Clusterbildung von Haplotypen, die aus verschiedenen Gründen, z. B. der Ortsgebundenheit (Patrilokalität) männlicher Clans in einigen geografischen Regionen, resultiert [63]. Die Variabilität eines Haplotypen ergibt sich aus der Anzahl der untersuchten Marker, ihren Mutationsraten und ihrer Variabilität. Je mehr DNA-Loci auf dem Y-Chromosom analysiert werden, desto individueller ist der Haplotyp. Je höher seine Mutationsrate, desto diverser ist jeder Einzelmarker und in Kombination führen sie zu noch mehr Variabilität der Haplotypen untereinander. Je mehr hochvariable Marker einen Haplotyp determinieren, desto höher ist die Differenzie-

rungskraft auch zwischen verwandten Individuen. Solch informative Haplotypen steigern den Beweiswert, den es infolge einer Y-chromosomalen Übereinstimmung von DNA-Profilen abzuschätzen gilt.

Die Entwicklung der neuen, nach forensischen Standards von SWGDAM und FBI [64] validierten, kommerziellen Y-STR Sets, PPY23 [65, 66] und YfilerPlus [67, 68], basiert auf solch einer Strategie und integriert mehr und hochdiverse Marker in einer PCR-Multiplex. Allen forensischen Kits gemein ist ein Stamm aus neun Y-STRs (seit 1997), dem MHT [69]. Alle nachfolgenden Kits integrierten das jeweilige Vorgängerset mit seinen Kernloci (1998 PPY, 2004 Yfiler), um sich auf bestehende Referenzdatensätze beziehen zu können. Ergänzende hochdiverse Y-STRs sollen die Differenzierungskapazität zur Unterscheidung von paternal unverwandten und verwandten Individuen verbessern. Bereits in den Jahren 2004 und 2005 screenen die Arbeitsgruppen von Kayser und Hanson die gesamte DNA-Sequenz des Y-Chromosoms und publizierten daraufhin Daten zu fast 400 Y-STRs [70, 71]. Diese Marker wurden in vielen weiteren Arbeiten auf ihre Relevanz für die forensische Anwendung untersucht und bewertet [72-76]. So waren es die von Vermeulen et al. 2009 vorgeschlagenen sechs Loci, die im PPY23 2012 ihre Anwendung fanden [65]. Die Auswahlkriterien der neuen Y-STRs sind (i) eine einfache, ununterbrochene Repeatstruktur (*simple sequence polymorphism*) mit einer Sequenzkopie pro Locus (*single-copy locus*), (ii) hohe Diversitäten [71, 72, 77] und (iii) hohe Mutationsraten [76], da die Variabilität der Marker positiv mit der Mutationsrate korreliert ist. Eine andere Strategie verfolgte die Arbeitsgruppe um Ballantyne. Im Jahre 2010 untersuchte das Team in einer umfassenden Studie die Mutationseigenschaften von insgesamt 186 Y-STRs in 2000 Vater-Sohn-Paaren. Anhand von strukturellen Eigenschaften der Wiederholungseinheiten wurden die Mutationswahrscheinlichkeiten aller untersuchten Marker berechnet und anschließend ausschließlich die 13 am schnellsten mutierenden sog. RM Y-STRs (*rapidly-mutating Y-STRs*) mit Mutationsraten $> 10^{-2}$ ($1,19 \times 10^{-2}$ bis $7,73 \times 10^{-2}$ pro Locus und Generation) in einem Panel zusammengefasst [1, 78]. Die meisten Y-STRs kommerzieller forensischer Panels haben dagegen „moderate“ Mutationsraten von $3,0 \times 10^{-3}$ bis $7,4 \times 10^{-3}$ pro Locus und Generation, ähnlich denen autosomaler STRs [79, 80]. Sie sind geeignet unverwandte Personen zu differenzieren [81]. Die Diversitäten der meisten Y-STR Marker sind allerdings stark von der spezifischen demografischen Geschichte der untersuchten Population abhängig und unterscheiden sich zwischen Populationen deutlich, wie schon das Yfiler Panel mit 17 Y-STRs in zahlreichen Populationsstudien zeigte [82-85]. Gerade in weniger diversen Populationen ist die Diskriminierungskapazität infolge von Gründereffekten oftmals verringert [82, 86]. Zur Differenzierung solcher Populationen und nahe verwandter männlicher Individuen müssen hochvariable Y-STRs mit hohen Mutationsraten untersucht

werden. Solche Marker enthält das RM Y-STR Panel. Erste vielversprechende Verwandtschaftsstudien mit dem RM Y-STR Panel erreichten einen Wert für die Differenzierung enger väterlich Verwandter (20 Vater-Sohn-Paare) von 70 % [1], dieser Wert wurde jedoch in nachfolgenden Studien auf 48,7 % korrigiert (39 Vater-Sohn-Paare) [78]. Die Kombination von „moderat-mutierenden“ Y-STR Markern mit „schneller-mutierenden“ Y-STRs und möglicherweise auch SNPs [87] kann die Beweiskraft der Y-chromosomalen Analyse künftig derjenigen autosomaler STRs annähern.

3. Zielstellung

Thema dieser Promotionsarbeit ist die Auswahl geeigneter Y-STR Marker und die Ableitung einer praktikablen und effektiven modularen Strategie zur Steigerung des Informationsgehaltes bei der Analyse latenter DNA-Mischspuren aus Straftaten gegen die sexuelle Selbstbestimmung. Meine Arbeit untersucht, inwiefern es möglich ist, mit einem oder mehreren hochinformativen Y-STR Panels, Ergebnisse mit einem ausreichend hohen Beweiswert zu erzielen und damit den Ausfall autosomaler DNA-Polymorphismen in komplexen Mischspuren zu kompensieren. Damit ließe sich u.a. die Aufklärungsquote für eine ganze kriminologisch definierte Fallgruppe, nämlich die der Straftaten gegen die sexuelle Selbstbestimmung nach § 177 StGB (sexueller Übergriff, sexuelle Nötigung und Vergewaltigung) deutlich erhöhen.

Dazu validierte ich zunächst zwei neue Sets mit 23 und 13 Y-STRs hinsichtlich molekulargenetischer und forensischer Charakteristika. Im Vergleich mit einem zum Zeitpunkt der Studie in den meisten forensischen Laboren verwendeten Standardpanel von 17 STR Markern wurde geprüft, inwiefern sich die Individualisierbarkeit einer DNA-Probe durch die Erhöhung von Zahl, Mutabilität und Variabilität der eingesetzten Y-STR Loci erhöhen lässt. Die Untersuchungen wurden auf Populationsebene durchgeführt, um die Wechselwirkung von männlichen Populations- und Verwandtschaftsstrukturen und der Haplotypvariabilität zu analysieren. Den zweiten Schwerpunkt der Arbeit bildete dann die Integration des so validierten forensischen Panels von 23 Y-STR Markern (PPY23) in die Laborroutine zur Untersuchung von anspruchsvollen Spuren aus Straftaten gegen die sexuelle Selbstbestimmung. Eine duale Analysemethode mit autosomalen und Y-chromosomalen Markern wurde konzipiert und anhand einer großen Zahl realer Fälle validiert. Eine vergleichende Bewertung dieser kombinierten Analysestrategie, die auf Mikroskopie und differentielle Extraktionsmethoden bewusst verzichtet und primär auf die Empfindlichkeit und Beweiskraft der DNA-Analyse setzt, mit einer rein autosomalen STR-Standardanalyse wurde vorgenommen.

4. Methodik

4.1. Probenmaterialien für Populationsstudien und Verwandtschaftsanalysen

Im Rahmen der globalen PPY23 Populationsstudie koordinierte ich über einen Zeitraum von 9 Monaten (9/2012 bis 6/2013) die vollständige Datensammlung, die Stichproben aus 51 Ländern, 129 Populationen und 84 Institutionen umfasste [Publikation 1]. Insgesamt wurden Haplotypen zu 19 630 männlichen Personenproben analysiert. Im eigenen Labor wurde eine Stichprobe von 131 unverwandten männlichen Individuen aus der Region Berlin-Brandenburg typisiert. Eine zentrale Aufgabe bei der Koordination dieses Projekts war die Organisation der Qualitätskontrollen. Labore, die DNA-Profile für die Studie (und später zum Einstellen in die YHRD) einsandten, mussten zuvor einen Qualitätstest bestehen, der neben der korrekten Analyse auch die Befolgung der Nomenklaturregeln sowie die zur Alleldefinition verwendete Software überprüfte (<https://yhrd.org/pages/help/contribute>). Dazu wurden jedem Labor fünf anonymisierte Proben (Qualitätsstandards mit einem DNA-Gehalt von ~10 ng) zugesandt [88]. Die mit dem PPY23 typisierten DNA-Profile dieser Standards wurden durch mich überprüft und bei vollständiger Übereinstimmung zertifiziert. Daraufhin wurden die analysierten Haplotypen zahlreicher Populationen an unser Labor gesandt, die wiederum mit Hilfe von einer laborinternen Software validiert und schließlich im Oktober 2013 vollständig in die YHRD (Release 45 vom 28.10.2013 mit 124 343 Haplotypen und *Accession* Nummern) integriert wurden (<https://yhrd.org>).

Die zweite globale Populationsstudie zu den 13 Y-STRs, die als *rapidly-mutating* (RM) Marker charakterisiert sind, wurde von der holländisch / australischen Arbeitsgruppe um Ballantyne koordiniert [Publikation 2]. Für dieses Kooperationsprojekt untersuchte ich insgesamt 123 DNA-Proben von unverwandten männlichen Individuen aus der Region Berlin-Brandenburg, die zunächst mit den 17 Yfiler Merkmalen [89] und anschließend mit den 13 RM Y-STR Systemen analysiert wurden.

In der phylogenetischen Studie von Barbieri et al. 2016 analysierte ich 112 männliche Individuen südafrikanischer khoisan- und bantusprechender Populationen mit den 23 Y-STR Systemen des PPY23 [Publikation 4].

Für die Studie Haas et al. 2013 typisierte ich die DNA-Proben eines Skeletts aus dem 17. Jahrhundert und dreier noch lebender Nachfahren im 23 Locusformat des PPY23 mit dem Ziel der Feststellung bzw. des Ausschlusses einer gemeinsamen Patrilinie [Publikation 5].

4.2. Probenmaterialien für forensische Untersuchungen

Insgesamt wurden über einen Zeitraum von 30 Monaten (2012-2014) 2077 Spurenproben aus Ermittlungsvorgängen zu Sexualstraftaten (287 Fälle) mit insgesamt 39 STR Systemen

(16 autosomale und 23 Y-chromosomale STRs (PPY23)) von mir analysiert und retrospektiv ausgewertet [Publikation 3]. Den Hauptanteil dieser Fallgruppe bildeten in der Abteilung für Forensische Genetik am Institut der Rechtsmedizin der Charité die Tatkomplexe „sexueller Übergriff, sexuelle Nötigung und Vergewaltigung“ (§ 177 StGB) mit 74 %, gefolgt von „sexueller Missbrauch von Kinder“ (§ 176 StGB) mit 13 % [Publikation 3]. Beinahe 58 % aller Fälle waren „sexuell motivierte Übergriffe durch Einzelne (§ 177 Abs. 2 Nr. 1, Abs. 3 und 4 StGB) oder Gruppen“ (§ 177 Abs. 2 Nr. 2 StGB). In den meisten Fällen fehlten die eindeutigen Tatmerkmale einer Vergewaltigung, sodass Spermaspuren eher selten auftraten. Nur in 2 % der untersuchten Fälle stand eine penile Penetration sicher fest. So kam es zu dem sehr charakteristischen Spurenaufkommen, das durch niedrige DNA-Mengen überwiegend epithelialer Herkunft und komplexe DNA-Mischungen gekennzeichnet ist. Eingehende Spurenmaterialien umfassten Abstriche vom Körper der Geschädigten (innen / außen), die durch medizinisches Personal (20 %) abgenommen wurden sowie Spurenproben in Form von Watteträgern und Abklebungen, die direkt vom Tatort während der polizeilichen Spurensicherung (14 %) genommen wurden. 66 % der DNA-Abnahmen erfolgten von Originalspurenträgern im Labor selbst (Textilien, Objekten). Die in unserem Labor abgenommenen Spuren setzten sich zu 69 % aus DNA-Kontaktsuren und zu 31 % aus DNA-Spuren aus Körperflüssigkeiten (Sperma, Blut, Speichel) zusammen [Publikation 3]. Die DNA-Abnahmen wurden spurenschützend und kontaminationsvermeidend unter sterilen Laborbedingungen entsprechend den *Standard Operating Procedures* (SOP) der Abteilung durchgeführt.

4.3. STR-Multiplex Analysen

Die Proben für Populationsstudien sind DNA-Proben aus Körperflüssigkeiten wie Blut und Speichel und meistens höher konzentriert (2-20 ng DNA) als Spurenproben (< 100 pg DNA). Multiplex-PCR-Analysen erlauben die exponentielle Vervielfältigung mehrerer verschiedener Sequenzabschnitte des Genoms gleichzeitig [90]. Im Rahmen meiner Arbeit wurden verschiedene Y-STR Multiplexe angewandt, darunter das PowerPlex® Y23 System (Promega, Mannheim) mit 23 Y-STR Systemen [88], sein Vorläufer, das AmpFLSTR® Yfiler® PCR Amplification Kit (ThermoFisher, Darmstadt) mit 17 Y-STR Systemen [89] und das wissenschaftliche RM Y-STR Panel (Kayser et al.) mit 13 Y-STR Systemen [78]. Zur autosomalen Amplifizierung diente das AmpFLSTR® NGM SElect™ PCR Amplification Kit (ThermoFischer) [91]. Die Auswertung erfolgte mit der GeneMapper® ID-X1.1.1 bzw. ID-X1.4 Software (ThermoFisher) [92, 93].

4.4. Markerspezifische und populationsgenetische Datenauswertung

Markerspezifische Betrachtungen zu den 23 Y-STRs des PPY23 und die anschließenden biostatistischen Berechnungen erfolgten in Kooperation mit dem Kölner Zentrum für Genomforschung (CCG Köln). Die Berechnung der Allel- und Haplotypfrequenzen basierte auf der Zählmethode [94]. Die Gendiversitäten (GD) der einzelnen Marker wurden nach Nei et al. (1987) mit der Formel $GD = n(1 - \sum p_i^2) / (n-1)$, errechnet, wobei n und p_i die Gesamtzahl der Proben und die relative Frequenz des i -ten Allels beschreiben [95]. Die Berechnung der Haplotypdiversitäten (HD) erfolgte entsprechend. Die Haplotypen wurden einerseits nach Residenz (z. B. Nordamerika) und andererseits nach Herkunft (z. B. europäisch) verschiedenen Metapopulationen zugeordnet. Des Weiteren wurden forensische Parameter wie die Übereinstimmungswahrscheinlichkeit (MP) und die Diskriminierungskapazität (DC) bestimmt. MP ist die Summe der quadrierten Haplotypfrequenzen und DC ergibt sich aus dem Verhältnis der verschiedenen Haplotypen zu allen untersuchten Haplotypen. Die haplotypbasierten Analysen beider Y-STR Sets (PPY23 und RM Y-STRs) erfolgten im Vergleich mit einem zum Zeitpunkt der Studie in den meisten Laboren verwendeten Standardpanel aus 17 Markern (Yfiler).

4.5. Genetische Distanzen zwischen Populationen

Zur Untersuchung der genetischen Variabilität innerhalb und zwischen Populationen wurde die Methode der AMOVA (Analysis of MOlecular VAriance) angewandt [96]. Mit dieser Methode wurde die genetische Distanz zwischen den Haplotypen zweier oder mehrerer Populationen anhand von differenzierenden Mutationsereignissen untersucht. Diese Distanz wird in F_{ST} - bzw. R_{ST} -Werten ausgedrückt [97, 98]. Für STRs wird der R_{ST} -Wert bevorzugt, da er den Mutationsmechanismus des *stepwise mutation model* (SMM) einbezieht [99]. Je höher der R_{ST} -Wert ist, desto stärker differieren die Haplotypen von zwei untersuchten Populationen und damit die Populationen selbst. Die AMOVA für das RM Y-STR Set nutzt hingegen, wegen der zahlreichen *multi-copy* Loci, deren Allelkombination nicht durch *slippage* Mutation zu erklären ist, F_{ST} -Werte, die auf den relativen Frequenzen der einzelnen Haplotypen basieren. Für die grafische Darstellung der Distanzmatrizen der Populationen zueinander wurde die multidimensionale Skalierung (MDS) genutzt [100].

5. Ergebnisse

5.1. Populationsbasierte Studie zur Validierung zweier Y-STR Panels

Tabelle 1 stellt die Validierungsergebnisse zu zwei neuen Y-STR Panels (PPY23 und 13 RM Y-STRs) im Vergleich zu einem Standard Y-STR Panel (Yfiler) dar. Sie umfasst eine

kurze Charakterisierung des jeweiligen Panels, benennt den analysierten Datensatz und stellt die wichtigsten forensischen und populationsgenetischen Ergebnisse einander gegenüber [Publikationen 1, 2 und 4]. Die Analysen zeigen, dass mit erhöhter Zahl und Mutabilität der Y-STR Marker die Werte für HD und DC deutlich ansteigen und somit eine höhere Individualisierbarkeit erreicht wird. Die Diskriminierungskraft unterscheidet sich allerdings in den Populationen und ist in Populationen mit väterlich Unverwandten am größten. Y-STR Haplotypen im 17 oder 23 Locusformat zeigen eine populationsabhängige Diversität, die sich anhand genetischer Distanzen zwischen den untersuchten Populationsstichproben darstellen lässt. Für das RM Y-STR Panel werden deutlich geringere genetische Distanzwerte gemessen.

Tabelle 1: Darstellung der populationsgenetischen und forensischen Parameter zu den drei Y-STR Panels.

| | Y-STR Markerpanel (Firmenname) | 17 Standard Yfiler® Panel (ThermoFisher) | PowerPlex® Y23 System (Promega Corporation) | 13 RM Y-STR Set (Ballantyne et al.) |
|---|--|---|---|--|
| | Referenz | Publikation 1 | Publikation 1 | Publikation 2 |
| Charakteristika der Markersets | Anzahl der Y-chromosomalen Systeme | 16 | 22 | 13 |
| | Single-copy Systeme | 16 | 22 | 9 |
| | Multi-copy Systeme | 1 (2 Kopien) | 1 (2 Kopien) | 4 (2-4 Kopien) |
| | Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Mutation an mindestens einem der untersuchten Loci pro Generation | 0,047 (95% CI 0,038 – 0,057) [Publikation 2] | 0,092 (95% CI 0,077 – 0,107) [Publikation 2] | 0,195 (95% CI 0,177 – 0,21) [Publikation 2] |
| Datensätze | Anzahl der untersuchten Haplotypen | 19630 | 19630 | 12272 |
| | Anzahl der untersuchten Populationen | 129 | 129 | 111 |
| | Eigene Stichprobengröße: Region Berlin-Brandenburg/ Bantu-Khoisan | 131 / 0 | 131 [Publikation 1] / 112 [Publikation 4] | 123 / 0 |
| Diversitätswerte | Gendiversitäten | 0,5208 - 0,9229 [Abbildung 3a-b] | 0,5208 - 0,9229 [Abbildung 3a-b] | 0,780 - 0,996 [71] |
| | Einzigartige Haplotypen (N) | 15263 (77,8%) [Tabelle 2] | 18237 (92,9%) [Tabelle 1] | 12156 (99,1%) [Tabelle 1] |
| | Verschiedene Haplotypen (n) | 16820 (85,7%) [Tabelle 2] | 18860 (96,1%) [Tabelle 1] | 12258 (99,9%) |
| | Identische Haplotypen | 1557 (7,9%) (der häufigste >30mal) [Tabelle 2] | 623 (3,2%) (der häufigste 11mal) [Tabelle 1] | 102 (0,8%) (die beiden häufigsten 4mal) |
| | Globale Diskriminierungskapazität (DC) | 0,8569 [Tabelle 2] | 0,9608 [Tabelle 1] | 0,9989 |
| | Globale Übereinstimmungswahrscheinlichkeit (MP) | $8,94 \times 10^{-5}$ [Tabelle 2] | $5,63 \times 10^{-5}$ [Tabelle 1] | Nicht untersucht |
| | Globale Haplotypdiversität | 0,999962 [Tabelle 2] | 0,999995 [Tabelle 1] | 0,999985 [Tabelle 1] |
| | Europäische Haplotypdiversität | 0,999930% [Tabelle S5] | 0,999992 [Tabelle 1] | 0,999988 [Tabelle 1] |
| | Anzahl der vollständig differenzierten Populationen (HD=1.0) | Nicht untersucht | 42/ 129 (32,6%) | 67/ 111 (60%) |
| Populations- genetische Varianzwerte | Genetische Distanzen zwischen regionalen Gruppen | Rst: 0,00810 - 0,23016 [Tabelle 4] | Rst: 0,00895 - 0,28376 [Tabelle 4] | Fst: < 0,00058 |
| | Haplotypvariation innerhalb der Populationen | 83,7% [Tabelle S7] | 85,1% [Tabelle S7] | 99,98% |
| | Haplotypvariation zwischen Populationen innerhalb von Populationsgruppen | 9,4% [Tabelle S7] | 9,1% [Tabelle S7] | 0,02% |
| | Haplotypvariation zwischen Populationsgruppen | 6,9% [Tabelle S7] | 5,8% [Tabelle S7] | 0,002% |

Aufgrund der hohen Mutationsraten einiger Y-STRs akkumulieren Mutationen innerhalb männlicher Genealogien relativ schnell, sodass bei der Untersuchung von Stammbäumen mit weitläufig Verwandten mit differierenden Mutationen zu rechnen ist. Im Falle eines Schweizer Skelett-

fundes aus dem 17. Jahrhundert treten in 12 Meiosen drei Ein-Schritt-Mutationen in 17 untersuchten Loci (Yfiler) auf [Publikation 5].

5.2. Validierung einer dualen Analysestrategie für Spuren aus Sexualstraftaten

Die in Abbildung 1 skizzierte Strategie einer kombinierten STR-Analyse mit autosomalen und Y-chromosomal Markern stellt den Informationszugewinn gegenüber einer rein autosomalen Analyse heraus. Unter Ausnutzung der mannspezifischen Eigenschaft Y-chromosomaler Marker wird allein die (autosomal) latente männliche DNA amplifiziert und detektierbar gemacht.

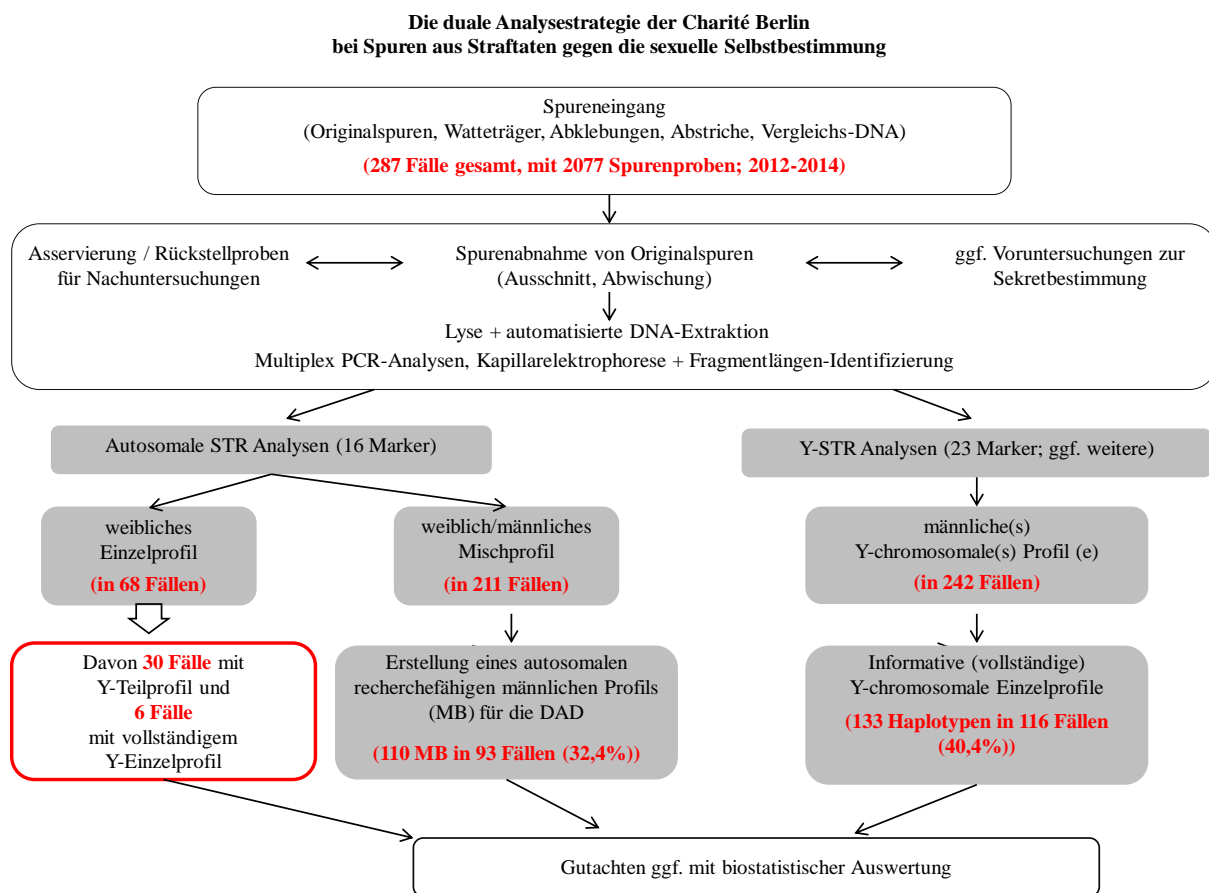


Abbildung 1: Ablaufschema der dualen DNA-basierten Analysestrategie mit autosomalen und Y-chromosomal Markern zur Untersuchung von komplexen Mischspuren aus Straftaten gegen die sexuelle Selbstbestimmung und Zusammenfassung der Ergebnisse [Publikation 3]. Es wurden insgesamt 2077 Spurenproben aus 287 Fällen über einen Zeitraum von 30 Monaten (2012-2014) retrospektiv ausgewertet.

6. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit war die Etablierung einer sensitiven und informativen DNA-Analysemethode unter Verwendung von autosomalen und Y-chromosomal Markern zur Untersuchung komplexer (Misch)Spuren in Sexualstraftaten. Die Vorzüge dieser dualen

STR-Analysemethoden werden im Vergleich zu der autosomalen Standarduntersuchungsmethode diskutiert, und das Potential eines künftigen Ersatzes dieser herkömmlichen Untersuchungsmethode geprüft. Zwei umfangreiche globale Populationsstudien zu Haplotypen dienten zur Feststellung wichtiger forensischer Parameter und Informationsgehalte der hier verwendeten neuen hochvariablen Y-chromosomalen STR Marker.

Tabelle 1 fasst die wichtigsten Ergebnisse zu den Validierungsanalysen beider Y-STR Marker-sets zusammen. Alle untersuchten 36 Y-STRs zeigten hohe Gendiversitäten (22 Y-STRs zeigten GDs > 0,72). Haplotypbasierte Studien mit unverwandten Individuen und in verschiedenen Formaten zeigten, dass mit zunehmender Zahl an untersuchten Markern die Werte für Diskriminierung und Diversität signifikant anstiegen [Publikation 1]. So stieg die Diskriminierungskraft von 43,0 % für den minimalen Haplotypen (9 Loci, MHT) über 85,7 % für den Yfiler Haplotypen (17 Marker) auf 96,1 % für den Haplotypen im 23 Locusformat (PPY23). Der Anteil an individuellen Haplotypen stieg von 31,0 % für MHT über 77,8 % für Yfiler auf 92,9 % für PPY23. Mit den 13 Markern des RM Y-STR Panels ließen sich sogar 99,1 % aller Haplotypen individualisieren [Publikation 2]. Die Zahl identischer Haplotypen sank unter ein Prozent. Insgesamt ließen sich nach Analyse mit den 23 Y-STRs ein Drittel aller weltweit untersuchten Populationen vollständig differenzieren, nach Analyse mit den 13 RM Y-STRs waren es sogar 60 %. Die meisten der Haplotypen, die sich nicht vollständig individualisieren ließen, wurden in Populationen detektiert, die für ihre geringe genetische Diversität bekannt sind und eng verwandte väterliche Linien aufweisen. Solche Populationsstrukturen entstehen durch Flaschenhals- und Gründereffekte wie sie z. B. die finnische Population prägen [101] oder durch geografische Isolation und traditionelle Lebensweisen (Endogamie, Heiratsmuster) wie sie zum Teil für die Ureinwohner Alaskas (Inuit), die kenianischen Massai [102] oder die Khoisan aus dem südlichen Afrika typisch sind [Publikationen 1 und 4]. Dennoch erreichten die RM Y-STRs durch ihre höheren Mutationsraten selbst in diesen weniger diversen Populationen die deutlich bessere Haplotypdifferenzierung verglichen mit dem herkömmlichen Yfiler Set [Publikation 2] [103-106]. Die genaue Bestimmung der Mutationsrate für jeden untersuchten Locus ist gerade für genealogische Fragestellungen von entscheidender Bedeutung [Publikation 5] [107].

Multivariate Analysen (AMOVA und MDS) für die 16 Loci des Yfiler Sets (ohne DYS385ab) sowie für Sets mit reduzierter Zahl an Y-STRs (MHT, PPY) zeigten ähnliche Substrukturen für geografisch, linguistisch und ethnisch definierte Populationsgruppen (Metapopulationen) und bestätigten die Ergebnisse früherer Studien [60, 108]. Auf kontinentaler Ebene ergab sich die deutliche genetische Distanz ($R_{ST} > 0,2$) der afrikanischen Population zu den Populationen anderer Kontinente. Auffällig ist die Distanz zwischen Populationen, die migriert sind (z. B.

Amerikaner afrikanischen Ursprungs) und solchen, die autochthon (sesshaft) sind (z. B. afrikanische Populationen der Subsahara) [Publikation 1]. In der phylogenetischen Studie von Barbieri et al. wurden subsaharische Populationen näher untersucht, welche die beiden ältesten humanen Haplogruppen (A und B) tragen [Publikation 3]. Im Gegensatz dazu fielen die genetischen Distanzen zwischen nicht-afrikanischen Populationen geringer aus (z. B. zwischen Populationen Nord- und Lateinamerikas). Auch die Distanzen zwischen west- und osteuropäischen Populationen waren im globalen Maßstab geringer doch innerhalb Europas noch signifikant vorhanden [Publikation 1]. Darüber hinaus zeigten die Populationsstudien, dass sich mit zunehmender Zahl an Markern die Haplotypvariation innerhalb von Populationen und Subpopulationen vergrößert, während sich die Variation zwischen den Populationen verkleinert. Nach Analyse mit dem RM Y-STR Panel zeigten sich zwischen den Individuen einer Population kaum noch identische Haplotypen. So stieg die Haplotypvariation innerhalb der Populationen von 85,1 % (im PPY23 Format) auf 99,98 %, während die Variationen zwischen Populationen innerhalb regionaler Gruppen (Metapopulationen) mit 0,02 % (9,1% PPY23) und zwischen regionalen Populationen mit 0,002 % (5,8 % PPY23) deutlich niedriger lag (Tabelle 1). Daraus folgt, dass die Ausprägung von Populationssubstrukturen von der Zahl und Mutabilität der verwendeten Y-STR Loci abhängt. Während die interpolierten Karten ähnliche inter- und intrakontinentale Substrukturen für die Haplotypformate mit 7, 11, 12, 17 und 23 Loci zeigten [Publikation 1, Supplement], verschwanden diese nach Analyse mit den 13 RM Y-STRs weitestgehend [Publikation 2]. Dies kann damit begründet werden, dass die hohen Mutationsraten an allen RM Y-STR Loci die Zahl derjenigen Haplotypen, die durch gleiche Herkunft identisch oder ähnlich sind, verringern, sodass Verwandtschaftsgruppen und damit Substrukturen nicht mehr abgegrenzt werden können. Die Populationssubstruktur hat Einfluss auf die biostatistische Bewertung und muss folglich für jedes Y-STR Set gesondert berücksichtigt werden [109].

Die Ergebnisse der beiden Populationsstudien zeigten eindeutig die bessere Individualisierbarkeit einer DNA-Probe nach Analyse mit den neuen hochauflösenden Y-STR Panels. Die Variabilität und Mutabilität der Marker beeinflusst den Differenzierungsgrad zwischen unverwandten Individuen erheblich. Allerdings identifizieren die meisten herkömmlichen Y-STR Marker bei der Untersuchung von nahe verwandten Personen noch immer einen Anteil der Verwandten in väterlicher Linie eines Haplotypen. Die 13 RM Y-STRs erreichten in Verwandtschaftsstudien für die Differenzierung einer Generation (Vater-Sohn-Paare) Werte von 20,1 % bis 26,9 % [105, 110] [Publikation 2]. Daraus ergibt sich das wichtigste Anwendungsgebiet für die RM Y-STRs in der Forensik, da bei DNA-Vergleichen nun die Chance steigt, auch eine dem Tatverdächtigen nahe verwandte Person als Spurenverursacher auszuschließen.

In meiner Fallstudie [Publikation 3] wandte ich das zuvor forensisch validierte PPY23 Set in Kombination mit autosomalen STRs auf reale Spuren aus Straftaten gegen die sexuelle Selbstbestimmung an. Die Ergebnisse (Abbildung 1) zeigten einen Informationszugewinn gegenüber einer rein autosomalen DNA-Analyse. In mehr als die Hälfte der Fälle (36/68 Fälle), in denen autosomal keine männliche DNA-Beimischung angezeigt wurde, konnte jedoch ein Y-chromosomales Profil detektiert werden, darunter in 6 Fällen sogar ein vollständiges und somit informatives Einzelprofil. Insgesamt ließen sich mit der Y-STR Analyse zusätzlich 21 % informative Profile erstellen. In der Summe wäre ohne Y-STRs jeder zehnte Fall ungeklärt geblieben. Auch in Fällen von Sexualstraftaten, in denen ein Mann von einem anderen Mann missbraucht wurde, detektierten Y-STRs in einem Drittel dieser Fälle beide DNA-Profile, wo autosomale Marker versagten.

Obwohl DNA-Analysen im Rahmen von Strafprozessen einen hohen Stellenwert genießen, gilt der Nachweis von Sperma häufig noch immer als definitiver Beweis für eine Sexualstraftat. Wie anfangs ausgeführt, steht dazu eine ganze Bandbreite an Untersuchungsverfahren zur Verfügung [111], die aktuell viel diskutiert werden. Diese Methoden erfordern jedoch das Vorhandensein gut sichtbarer und persistierender Spermatozoen, gute zytologische Kenntnisse und zusätzliche Bearbeitungszeit. Im Falle von Azoospermie oder Vasektomie, ausbleibender Ejakulation oder langen Zeitintervallen (zwischen Tatzeitpunkt, Anzeige und Untersuchung, ggf. Körperpflege) fehlen Spermatozoen gänzlich [24, 112]. Dennoch konzentrieren sich viele Labore bei der Untersuchung von Spuren aus Sexualstraftaten ausschließlich auf Abstriche aus dem Körperinneren (Vagina, Anus, Mund) der Geschädigten um die männliche Komponente über Spermazellen nachzuweisen. In der Studie von Tobe et al. zur Evaluierung einer klassischen und weit verbreiteten Methode zur Bestimmung von Spermazellen nach Davies und Wilson (1974) [113] wurde jedoch gezeigt, dass bei der Untersuchung von Proben aus Vaginalabstrichen mit wenig Spermazellen (häufige Spurenart bei Straftaten mit sexueller Nötigung und Vergewaltigung) 73 % fälschlich als spermienfrei bewertet worden waren [114]. In einer Studie von Cerdas et al., die den Einfluss des Menstruationszyklus auf die Persistenz von Sperma untersuchte, ließen sich in 41 % der Spurenproben aus Vergewaltigungsfällen keine Spermatozoen mehr erkennen, von denen aber in 19 % Y-STR Haplotypen bestimmbar waren [115]. Eine andere Studie zeigte nach differentieller DNA-Extraktion, zur Trennung der Spermazellen von den Epithelzellen der Frau, einen Verlust männlicher DNA von mehr als 90 % [31], wobei eine milde Form der differentiellen Lyse und die anschließende direkte STR-Analyse der DNA aus Spermatozoen bereits bessere Ergebnisse liefern [116]. Selbst die gezielte Quantifizierung des männlichen DNA-Anteils einer Mischspur mittels der real-time PCR verbraucht wichtiges DNA-Material und ist noch immer

nicht absolut verlässlich, wie Studien zeigten [24, 31]. Eigene autosomale STR-Untersuchungen von Abstrichen aus dem Körperinneren von weiblichen Geschädigten aus Vergewaltigungsfällen (423 Abstriche) zeigten in nur 12 % der Proben eine männliche DNA-Beimischung, und in nur einem Prozent ließ sich ein recherchefähiges männliches DNA-Profil erstellen. In den anderen Fällen überlagerte die weibliche Komponente die männliche DNA erheblich und machte die autosomale Detektion unmöglich. Die mannspezifischen Y-STRs detektierten jedoch in 15 % dieser Spuren vollständige informative Profile. Die große Zahl der Studien zu alternativen Verfahren verdeutlicht, dass es bislang keine ideale Methode für alle Arten komplexer Mischspuren gibt.

Mit der Y-chromosomalen Analyse wird hier eine Methode vorgestellt, die männliche DNA in komplexen Mischspuren mit bisher unerreichter Sicherheit, Information und Sensitivität nachweist. Die Analysemethode nutzt die mannspezifische Eigenschaft haploider Marker auf Ebene der DNA, amplifiziert die männliche Komponente aller Mischspurenarten (von Kontaktsuren und Sekreten, unabhängig von Spermaantragungen) effizient und verlässlich. Die Auswahl der neuen hochvariablen Y-STRs mit erhöhten Mutationsraten erreicht die (nahezu) vollständige Differenzierung unverwandter Individuen sowie die bessere Differenzierung nahe verwandter Individuen. Mit Einsatz der neuen hochvariablen Y-STR Marker kommt nicht nur einem Ausschluss sondern auch einem Nichtausschluss bei DNA-Vergleichen ein hoher Beweiswert zu. Derzeit wird diese duale Analysestrategie auch in anderen Ländern (z. B. Brasilien) validiert und angewandt [117], während sie im Labor der Forensischen Genetik der Charité bereits erfolgreich in die Routine überführt worden ist.

7. Literaturverzeichnis

1. Ballantyne KN, Goedbloed M, Fang R, Schaap O, Lao O, Wollstein A, Choi Y, van Duijn K, Vermeulen M, Brauer S, Decorte R, Poetsch M, von Wurmb-Schwark N, de Knijff P, Labuda D, Vezina H, Knoblauch H, Lessig R, Roewer L, Ploski R, Dobosz T, Henke L, Henke J, Furtado MR, Kayser M. Mutability of Y-chromosomal microsatellites: rates, characteristics, molecular bases, and forensic implications. *Am J Hum Genet* 2010;87(3):341-53.
2. Polizeiliche Kriminalstatistik 2015 - IMK-Bericht. Bundesministerium des Innern, 2015. (Accessed May 23, 2016, version 7.0, at https://www.bka.de/DE/AktuelleInformationen/StatistikenLagebilder/PolizeilicheKriminalstatistik/pks_node.html).
3. Polizeiliche Kriminalstatistik Berlin 2015. Polizei Berlin, 2015. (Accessed December 14, 2016, at <https://www.berlin.de/polizei/verschiedenes/polizeiliche-kriminalstatistik/>).
4. Ulbrich W, Anslinger K, Bäßler G, Eckert M, Fimmers R, Hohoff C, Kraft M, Leuker C, Molsberger G, Pich U, Razbin S, Schneider H, Templin M, Wächter A, Weirich V, Zierdt H, Schneider PM. Gemeinsame Empfehlungen der Projektgruppe „Biostatistische DNA-Berechnungen“ und der Spurenkommission zur biostatistischen Bewertung von DNA-analytischen Befunden. *Rechtsmedizin* 2016;26(4):291-8.
5. Jeffreys AJ, Wilson V, Thein SL. Individual-specific 'fingerprints' of human DNA. *Nature* 1985;316(6023):76-9.
6. Jeffreys AJ, Wilson V, Thein SL. Hypervariable 'minisatellite' regions in human DNA. *Nature* 1985;314(6006):67-73.
7. van Oorschot RA, Jones MK. DNA fingerprints from fingerprints. *Nature* 1997;387(6635):767.
8. van Oorschot RA, Ballantyne KN, Mitchell RJ. Forensic trace DNA: a review. *Investig Genet* 2010;1(1):14.
9. Edwards A, Civitello A, Hammond HA, Caskey CT. DNA typing and genetic mapping with trimeric and tetrameric tandem repeats. *Am J Hum Genet* 1991;49(4):746-56.
10. Gill P, Whitaker J, Flaxman C, Brown N, Buckleton J. An investigation of the rigor of interpretation rules for STRs derived from less than 100 pg of DNA. *Forensic Sci Int Genet* 2000;112(1):17-40.
11. Hammer MF, Zegurea SL. The human Y chromosome haplogroup tree: Nomenclature and phylogeography of its major divisions. *Annu Rev Anthropol* 2002;31:303–21.
12. Hoff-Olsen P, Jacobsen S, Mevåg B, Olaisen B. Microsatellite stability in human post-mortem tissues. *Forensic Sci Int* 2001;119(3):273-8.

13. Butler J. Forensic DNA Typing: Biology, Technology, and Genetics of STR Markers. 2nd ed. Elsevier Academic Press. 2005:688.
14. Butler JM. Genetics and genomics of core short tandem repeat loci used in human identity testing. *J Forensic Sci* 2006;51(2):253-65.
15. Ruitberg CM, Reeder DJ, Butler JM. STRBase: a short tandem repeat DNA database for the human identity testing community. *Nucleic Acids Research* 2001;29(1):320-2.
16. Jobling MA, Tyler-Smith C. Fathers and sons: the Y chromosome and human evolution. *Trends Genet* 1995;11(11):449-56.
17. Roewer L, Arnemann J, Spurr NK, Grzeschik KH, Epplen JT. Simple repeat sequences on the human Y chromosome are equally polymorphic as their autosomal counterparts. *Hum Genet* 1992;89(4):389-94.
18. Gusmao L, Sanchez-Diz P, Calafell F, Martin P, Alonso CA, Alvarez-Fernandez F, Alves C, Borjas-Fajardo L, Bozzo WR, Bravo ML, Builes JJ, Capilla J, Carvalho M, Castillo C, Catanesi CI, Corach D, Di Lonardo AM, Espinheira R, Fagundes de Carvalho E, Farfan MJ, Figueiredo HP, Gomes I, Lojo MM, Marino M, Pinheiro MF, Pontes ML, Prieto V, Ramos-Luis E, Riancho JA, Souza Goes AC, Santapa OA, Sumita DR, Vallejo G, Vidal Rioja L, Vide MC, Vieira da Silva CI, Whittle MR, Zabala W, Zarrabeitia MT, Alonso A, Carracedo A, Amorim A. Mutation rates at Y chromosome specific microsatellites. *Hum Mutat* 2005;26(6):520-8.
19. Roewer L, Geppert M, Purps J, Willuweit S. Das Y-chromosom als forensischer und genealogischer marker. *BIOspektrum* 2014;20(6):627-30.
20. Geppert M, Rothe J, Willuweit S, Nagy M, Roewer L. Geographic origin of unknown DNA traces. *Rechtsmedizin* 2010;20(4):270-4.
21. Purps J, Geppert M, Nagy M, Roewer L. Evaluation of the IrisPlex eye colour prediction tool in a German population sample. *Forensic Sci Int Genet* 2011;3(1):e202-e3.
22. Rothe J, Melisch C, Powers N, Geppert M, Zander J, Purps J, Spors B, Nagy M. Genetic research at a fivefold children's burial from medieval Berlin. *Forensic Sci Int Genet* 2015;15:90-7.
23. Roewer L, Epplen JT. Rapid and sensitive typing of forensic stains by PCR amplification of polymorphic simple repeat sequences in case work. *Forensic Sci Int* 1992;53(2):163-71.
24. McDonald A, Jones E, Lewis J, O'Rourke P. Y-STR analysis of digital and/or penile penetration cases with no detected spermatozoa. *Forensic Sci Int Genet* 2015;15(0):84-9.
25. Prinz M, Ishii A, Coleman A, Baum HJ, Shaler RC. Validation and casework application of a Y chromosome specific STR multiplex. *Forensic Sci Int* 2001;120(3):177-88.

26. Prinz M, Sansone M. Y chromosome-specific short tandem repeats in forensic casework. *Croat Med J* 2001;42(3):288-91.
27. Cerri N, Ricci U, Sani I, Verzeletti A, De Ferrari F. Mixed stains from sexual assault cases: autosomal or Y-chromosome short tandem repeats? *Croat Med J* 2003;44(3):289-92.
28. Torres Y, Flores I, Prieto V, Lopez-Soto M, Farfan MJ, Carracedo A, Sanz P. DNA mixtures in forensic casework: a 4-year retrospective study. *Forensic Sci Int* 2003;134(2-3):180-6.
29. Kreike J, Lehner A. Sex determination and DNA competition in the analysis of forensic mixed stains by PCR. *Int J Legal Med* 1995;107(5):235-8.
30. Clayton TM, Whitaker JP, Sparkes R, Gill P. Analysis and interpretation of mixed forensic stains using DNA STR profiling. *Forensic Sci Int* 1998;91(1):55-70.
31. Vuichard S, Borer U, Bottinelli M, Cossu C, Malik N, Meier V, Gehrig C, Sulzer A, Morerod ML, Castella V. Differential DNA extraction of challenging simulated sexual-assault samples: a Swiss collaborative study. *Investig Genet* 2011;2:11.
32. Daniels DL, Hall AM, Ballantyne J. SWGDAM developmental validation of a 19-locus Y-STR system for forensic casework. *J Forensic Sci* 2004;49(4):668-83.
33. Krenke BE, Viculis L, Richard ML, Prinz M, Milne SC, Ladd C, Gross AM, Gornall T, Frappier JR, Eisenberg AJ, Barna C, Aranda XG, Adamowicz MS, Budowle B. Validation of a male-specific, 12-locus fluorescent short tandem repeat (STR) multiplex. *Forensic Sci Int* 2005;148(1):1-14.
34. Roewer L. Y chromosome STR typing in crime casework. *Forensic Sci Med Pathol* 2009;5(2):77-84.
35. Hochmeister MN, Budowle B, Rudin O, Gehrig C, Borer U, Thali M, Dirnhofer R. Evaluation of prostate-specific antigen (PSA) membrane test assays for the forensic identification of seminal fluid. *J Forensic Sci* 1999;44(5):1057-60.
36. Balk SP, Ko YJ, Bublely GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003;21(2):383-91.
37. Sivaram S, Bami HL. Identification of seminal stains by the inhibition of acid phosphatase by L(+) tartrate. *J Forensic Sci Soc* 1971;11(3):187-94.
38. Sivaram S. A modified azo-dye method for identification of seminal stains. *J Forensic Sci* 1970;15(1):120-3.
39. Pang BCM, Cheung BKK. Identification of human semenogelin in membrane strip test as an alternative method for the detection of semen. *Forensic Sci Int* 2007;169(1):27-31.

40. Old J, Schweers BA, Boonlayangoor PW, Fischer B, Miller KWP, Reich K. Developmental Validation of RSID™-Semen: A Lateral Flow Immunochromatographic Strip Test for the Forensic Detection of Human Semen*. *J Forensic Sci* 2012;57(2):489-99.
41. Hooft PJ, van de Voorde HP. Interference of body products, food and products from daily life with the modified zinc test and the acid phosphatase test. *Forensic Sci Int* 1994;66(3):187-96.
42. Vennemann M, Scott G, Curran L, Bittner F, Tobe SS. Sensitivity and specificity of presumptive tests for blood, saliva and semen. *Forensic Sci Med Pathol* 2014;10(1):69-75.
43. Tirimanna ASL. Acid phosphatases in the tea leaf. *Experientia* 1972;28(6):633-.
44. Papotti M, Paties C, Peveri V, Moscuza L, Bussolati G. Immunocytochemical detection of prostate-specific antigen (PSA) in skin adnexal and breast tissues and tumors. *Basic Appl Histochem* 1988;33(1):25-9.
45. Yu H, Diamandis EP. Prostate-specific antigen in milk of lactating women. *Clin Chem* 1995;41(1):54-8.
46. Di Martino D, Giuffrè G, Staiti N, Simone A, Le Donne M, Saravo L. Single sperm cell isolation by laser microdissection. *Forensic Sci Int* 2004;146(suppl):S151-S3.
47. Murray C, McAlister C, Elliott K. Identification and isolation of male cells using fluorescence in situ hybridisation and laser microdissection, for use in the investigation of sexual assault. *Forensic Sci Int Genet* 2007;1(3-4):247-52.
48. Gill P, Jeffreys AJ, Werrett DJ. Forensic application of DNA 'fingerprints'. *Nature* 1985;318(6046):577-9.
49. Yoshida K, Sekiguchi K, Mizuno N, Kasai K, Sakai I, Sato H, Seta S. The modified method of two-step differential extraction of sperm and vaginal epithelial cell DNA from vaginal fluid mixed with semen. *Forensic Sci Int* 1995;72(1):25-33.
50. Hulme P, Lewis J, Davidson G. Sperm elution: an improved two phase recovery method for sexual assault samples. *Sci Justice* 2013;53(1):28-33.
51. Ewing MM, Thompson JM, McLaren RS, Storts DR. The PowerQuant™ System: A New Quantification Assay for Determining DNA Concentration and Quality. 2014 (Accessed December 15, 2016, at <http://www.promega.de/resources/profiles-in-dna/2014/the-powerquant-system-a-new-quantification-assay-for-determining-dna-concentration-and-quality/>).
52. SWGDAM Recommendations for the Efficient DNA Processing of Sexual Assault Evidence Kits in a Laboratory. Scientific Working Group on DNA Analysis, 2016.

- (Accessed May 12, 2016, at http://media.wix.com/ugd/4344b0_4daf2bb5512b4e2582f895c4a133a0ed.pdf).
53. Gusmao L, Butler JM, Carracedo A, Gill P, Kayser M, Mayr WR, Morling N, Prinz M, Roewer L, Tyler-Smith C, Schneider PM, Genetics DNACotISoF. DNA Commission of the International Society of Forensic Genetics (ISFG): an update of the recommendations on the use of Y-STRs in forensic analysis. *Forensic Sci Int* 2006;157(2-3):187-97.
 54. Brenner CH. Understanding Y haplotype matching probability. *Forensic Sci Int Genet* 2014;8(1):233-43.
 55. SWGDAM Interpretation Guidelines for Y-Chromosome STR Typing by Forensic DNA Laboratories. Scientific Working Group on DNA Analysis, 2014. (Accessed December 15, 2016, at http://media.wix.com/ugd/4344b0_da25419ba2dd4363bc4e5e8fe7025882.pdf).
 56. Willuweit S, Caliebe A, Andersen MM, Roewer L. Y-STR Frequency Surveying Method: A critical reappraisal. *Forensic Sci Int Genet* 2011;5(2):84-90.
 57. Andersen MM, Eriksen PS, Morling N. The discrete Laplace exponential family and estimation of Y-STR haplotype frequencies. *J Theor Biol* 2013;329:39-51.
 58. Willuweit S, Roewer L. The new Y Chromosome Haplotype Reference Database. *Forensic Sci Int Genet* 2015;15:43-8.
 59. Kayser M, Krawczak M, Excoffier L, Dieltjes P, Corach D, Pascali V, Gehrig C, Bernini LF, Jespersen J, Bakker E, Roewer L, de Knijff P. An extensive analysis of Y-chromosomal microsatellite haplotypes in globally dispersed human populations. *Am J Hum Genet* 2001;68(4):990-1018.
 60. Roewer L, Croucher PJ, Willuweit S, Lu TT, Kayser M, Lessig R, de Knijff P, Jobling MA, Tyler-Smith C, Krawczak M. Signature of recent historical events in the European Y-chromosomal STR haplotype distribution. *Hum Genet* 2005;116(4):279-91.
 61. Hammer MF, Karafet TM, Redd AJ, Jarjanazi H, Santachiara-Benerecetti S, Soodyall H, Zegura SL. Hierarchical patterns of global human Y-chromosome diversity. *Mol Biol Evol* 2001;18(7):1189-203.
 62. Jobling MA, Pandya A, Tyler-Smith C. The Y chromosome in forensic analysis and paternity testing. *Int J Legal Med* 1997;110(3):118-24.
 63. Jobling MA. The impact of recent events on human genetic diversity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012;367(1590):793-9.
 64. The FBI quality assurance standards audit for forensic DNA testing laboratories. 2011. (Accessed February 23, 2017, at http://media.wix.com/ugd/4344b0_c41c9ac31ca3401a988f54d4905cfb19.pdf).

65. Davis C, Ge J, Sprecher C, Chidambaram A, Thompson J, Ewing M, Fulmer P, Rabbach D, Storts D, Budowle B. Prototype PowerPlex® Y23 System: A concordance study. *Forensic Sci Int Genet* 2013;7(1):204-8.
66. Thompson JM, Ewing MM, Frank WE, Pogemiller JJ, Nolde CA, Koehler DJ, Shaffer AM, Rabbach DR, Fulmer PM, Sprecher CJ, Storts DR. Developmental validation of the PowerPlex® Y23 System: A single multiplex Y-STR analysis system for casework and database samples. *Forensic Sci Int Genet* 2013;7(2):240-50.
67. Gopinath S, Zhong C, Nguyen V, Ge J, Lagacé RE, Short ML, Mulero JJ. Developmental validation of the Yfiler® Plus PCR Amplification Kit: An enhanced Y-STR multiplex for casework and database applications. *Forensic Sci Int Genet* 2016;24:164-75.
68. Bai R, Liu Y, Li Z, Jin H, Tian Q, Shi M, Ma S. Developmental Validation of a novel 5 dye Y-STR System comprising the 27 YfilerPlus loci. *Scientific Reports* 2016;6:29557.
69. Kayser M, Caglia A, Corach D, Fretwell N, Gehrig C, Graziosi G, Heidorn F, Herrmann S, Herzog B, Hidding M, Honda K, Jobling M, Krawczak M, Leim K, Meuser S, Meyer E, Oesterreich W, Pandya A, Parson W, Penacino G, Perez-Lezaun A, Piccinini A, Prinz M, Schmitt C, Roewer L, et al. Evaluation of Y-chromosomal STRs: a multicenter study. *Int J Legal Med* 1997;110(3):125-33, 41-9.
70. Hanson EK, Ballantyne J. Comprehensive annotated STR physical map of the human Y chromosome: Forensic implications. *Leg Med* 2006;8(2):110-20.
71. Kayser M, Kittler R, Erler A, Hedman M, Lee AC, Mohyuddin A, Mehdi SQ, Rosser Z, Stoneking M, Jobling MA, Sajantila A, Tyler-Smith C. A comprehensive survey of human Y-chromosomal microsatellites. *Am J Hum Genet* 2004;74(6):1183-97.
72. D'Amato ME, Ehrenreich L, Cloete K, Benjeddou M, Davison S. Characterization of the highly discriminatory loci DYS449, DYS481, DYS518, DYS612, DYS626, DYS644 and DYS710. *Forensic Sci Int Genet* 2010;4(2):104-10.
73. Geppert M, Edelmann J, Lessig R. The Y-chromosomal STRs DYS481, DYS570, DYS576 and DYS643. *Leg Med* 2009;11 Suppl 1:S109-10.
74. Lim SK, Xue Y, Parkin EJ, Tyler-Smith C. Variation of 52 new Y-STR loci in the Y Chromosome Consortium worldwide panel of 76 diverse individuals. *Int J Legal Med* 2007;121(2):124-7.
75. Rodig H, Roewer L, Gross A, Richter T, de Knijff P, Kayser M, Brabetz W. Evaluation of haplotype discrimination capacity of 35 Y-chromosomal short tandem repeat loci. *Forensic Sci Int* 2008;174(2-3):182-8.

76. Vermeulen M, Wollstein A, van der Gaag K, Lao O, Xue Y, Wang Q, Roewer L, Knoblauch H, Tyler-Smith C, de Knijff P, Kayser M. Improving global and regional resolution of male lineage differentiation by simple single-copy Y-chromosomal short tandem repeat polymorphisms. *Forensic Sci Int Genet* 2009;3(4):205-13.
77. Roewer L, Krawczak M, Willuweit S, Nagy M, Alves C, Amorim A, Anslinger K, Augustin C, Betz A, Bosch E, Cagliá A, Carracedo A, Corach D, Dekairelle AF, Dobosz T, Dupuy BM, Füredi S, Gehrig C, Gusmaõ L, Henke J, Henke L, Hidding M, Hohoff C, Hoste B, Jobling MA, Kärigel HJ, de Knijff P, Lessig R, Liebeherr E, Lorente M, Martínez-Jarreta B, Nieves P, Nowak M, Parson W, Pascali VL, Penacino G, Ploski R, Rolf B, Sala A, Schmitt C, Schmidt U, Schneider PM, Szibor R, Teifel-Greding J, Kayser M. Online reference database of European Y-chromosomal short tandem repeat (STR) haplotypes. *Forensic Sci Int* 2001;118(2–3):106-13.
78. Ballantyne KN, Keerl V, Wollstein A, Choi Y, Zuniga SB, Ralf A, Vermeulen M, de Knijff P, Kayser M. A new future of forensic Y-chromosome analysis: Rapidly mutating Y-STRs for differentiating male relatives and paternal lineages. *Forensic Sci Int Genet* 2012;6(2):208-18.
79. Goedbloed M, Vermeulen M, Fang RN, Lembring M, Wollstein A, Ballantyne K, Lao O, Brauer S, Krüger C, Roewer L, Lessig R, Ploski R, Dobosz T, Henke L, Henke J, Furtado MR, Kayser M. Comprehensive mutation analysis of 17 Y-chromosomal short tandem repeat polymorphisms included in the AmpFISTR® Yfiler® PCR amplification kit. *Int J Leg Med* 2009;123(6):471-82.
80. Kayser M, Roewer L, Hedman M, Henke L, Henke J, Brauer S, Krüger C, Krawczak M, Nagy M, Dobosz T, Szibor R, de Knijff P, Stoneking M, Sajantila A. Characteristics and frequency of germline mutations at microsatellite loci from the human Y chromosome, as revealed by direct observation in father/son pairs. *Am J Hum Genet* 2000;66(5):1580-8.
81. de Knijff P, Kayser M, Caglia A, Corach D, Fretwell N, Gehrig C, Graziosi G, Heidorn F, Herrmann S, Herzog B, Hidding M, Honda K, Jobling M, Krawczak M, Leim K, Meuser S, Meyer E, Oesterreich W, Pandya A, Parson W, Penacino G, Perez-Lezaun A, Piccinini A, Prinz M, Roewer L, et al. Chromosome Y microsatellites: population genetic and evolutionary aspects. *Int J Legal Med* 1997;110(3):134-49.
82. Hedman M, Pimenoff V, Lukka M, Sistonen P, Sajantila A. Analysis of 16 Y STR loci in the Finnish population reveals a local reduction in the diversity of male lineages. *Forensic Sci Int* 2004;142(1):37-43.

83. Kayser M, Brauer S, Weiss G, Schiefenhövel W, Underhill P, Shen P, Oefner P, Tommaseo-Ponzetta M, Stoneking M. Reduced Y-Chromosome, but Not Mitochondrial DNA, Diversity in Human Populations from West New Guinea. *Am J Hum Genet* 2003;72(2):281-302.
84. Oota H, Settheetham-Ishida W, Tiwawech D, Ishida T, Stoneking M. Human mtDNA and Y-chromosome variation is correlated with matrilineal versus patrilineal residence. *Nat Genet* 2001;29(1):20-1.
85. Xue Y, Zerjal T, Bao W, Zhu S, Lim S-K, Shu Q, Xu J, Du R, Fu S, Li P, Yang H, Tyler-Smith C. Recent Spread of a Y-Chromosomal Lineage in Northern China and Mongolia. *Am J Hum Genet* 2005;77(6):1112-6.
86. Hedman M, Neuvonen AM, Sajantila A, Palo JU. Dissecting the Finnish male uniformity: the value of additional Y-STR loci. *Forensic Sci Int Genet* 2011;5(3):199-201.
87. Xue Y, Tyler-Smith C. The hare and the tortoise: one small step for four SNPs, one giant leap for SNP-kind. *Forensic Sci Int Genet* 2010;4(2):59-61.
88. Promega-Corporation. Technical Manual: PowerPlex® Y23 System 2012. (Accessed June 13, 2016, at <https://www.promega.com/~media/Files/Resources/Protocols/Technical%20Manuals/101/PowerPlex%20Y23%20System%20Protocol.pdf>).
89. Applied-Biosystems™. AmpFISTR® Yfiler® PCR Amplification Kit. 2012. (Accessed September 12, 2016, at https://www3.appliedbiosystems.com/cms/groups/applied_markets_support/documents/generaldocuments/cms_041477.pdf).
90. Butler JM. Short tandem repeat typing technologies used in human identity testing. *Biotechniques* 2007;43(4):ii-v.
91. Applied-Biosystems™. AmpFISTR® NGM SElect™ PCR Amplification Kit User Guide 2012. (Accessed February 5, 2016, at http://tools.lifetechnologies.com/content/sfs/manuals/cms_089008.pdf).
92. Applied-Biosystems™. User Bulletin GeneMapper® ID-X Software Version 1.1.1 Update. 2009. (Accessed October 14, 2016, at https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/cms_072003.pdf).
93. Applied-Biosystems™. GeneMapper® ID-X Software Version 1.4. 2012. (Accessed December 12, 2016, at <https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/4477684B.pdf>).
94. Gill P, Brenner C, Brinkmann B, Budowle B, Carracedo A, Jobling MA, de Knijff P, Kayser M, Krawczak M, Mayr WR, Morling N, Olaisen B, Pascali V, Prinz M, Roewer L,

- Schneider PM, Sajantila A, Tyler-Smith C. DNA Commission of the International Society of Forensic Genetics: recommendations on forensic analysis using Y-chromosome STRs. *Forensic Sci Int* 2001;124(1):5-10.
95. Nei M. *Molecular evolutionary genetics*. New York, USA: Columbia University Press, 1987:512.
96. Excoffier L, Smouse PE, Quattro JM. Analysis of Molecular Variance Inferred from Metric Distances among DNA Haplotypes - Application to Human Mitochondrial-DNA Restriction Data. *Genetics* 1992;131(2):479-91.
97. Wright S. Evolution in Mendelian Populations. *Genetics* 1931;16(2):97-159.
98. Kimmel M, Chakraborty R, Stivers DN, Deka R. Dynamics of repeat polymorphisms under a forward-backward mutation model: within- and between-population variability at microsatellite loci. *Genetics* 1996;143(1):549-55.
99. Slatkin M. A measure of population subdivision based on microsatellite allele frequencies. *Genetics* 1995;139(1):457-62.
100. Kruskal JB. Multidimensional-Scaling by Optimizing Goodness of Fit to a Nonmetric Hypothesis. *Psychometrika* 1964;29(1):1-27.
101. Sajantila A, Salem AH, Savolainen P, Bauer K, Gierig C, Pääbo S. Paternal and maternal DNA lineages reveal a bottleneck in the founding of the Finnish population. *Proc Nat Acad Sci USA* 1996;93(21):12035-9.
102. *Traditional peoples today, Vol 5: The illustrated History of Humankind*. 1st ed., ed. G. Burenhult. San Francisco, USA: HarperSanFrancisco, 1994:239.
103. Alghafri R, Alhammadi S, Amiri K. A comparison between Yfiler® and RM Y-STRs in United Arab Emirates population. *Forensic Sci Int Genet Suppl* 2015;5:e650-e2.
104. Boattini A, Sarno S, Bini C, Pesci V, Barbieri C, De Fanti S, Quagliariello A, Pagani L, Ayub Q, Ferri G, Pettener D, Luiselli D, Pelotti S. Mutation Rates and Discriminating Power for 13 Rapidly-Mutating Y-STRs between Related and Unrelated Individuals. *PLoS One* 2016;11(11):e0165678.
105. Adnan A, Ralf A, Rakha A, Kousouri N, Kayser M. Improving empirical evidence on differentiating closely related men with RM Y-STRs: A comprehensive pedigree study from Pakistan. *Forensic Sci Int Genet* 2016;25:45-51.
106. Rogalla U, Wozniak M, Swobodzinski J, Derenko M, Malyarchuk BA, Dambueva I, Kozinski M, Kubica J, Grzybowski T. A novel multiplex assay amplifying 13 Y-STRs characterized by rapid and moderate mutation rate. *Forensic Sci Int Genet* 2015;15:49-55.

107. Rolf B, Keil W, Brinkmann B, Roewer L, Fimmers R. Paternity testing using Y-STR haplotypes: assigning a probability for paternity in cases of mutations. *Int J Legal Med* 2001;115(1):12-5.
108. Diaz-Lacava A, Walier M, Willuweit S, Wienker TF, Fimmers R, Baur MP, Roewer L. Geostatistical inference of main Y-STR-haplotype groups in Europe. *Forensic Sci Int Genet* 2011;5(2):91-4.
109. Willuweit S, Roewer L. Y chromosome haplotype reference database (YHRD): update. *Forensic Sci Int Genet* 2007;1(2):83-7.
110. Robino C, Ralf A, Pasino S, De Marchi MR, Ballantyne KN, Barbaro A, Bini C, Carnevali E, Casarino L, Di Gaetano C, Fabbri M, Ferri G, Giardina E, Gonzalez A, Matullo G, Nutini AL, Onofri V, Piccinini A, Piglionica M, Ponzano E, Previdere C, Resta N, Scarnicci F, Seidita G, Sorcaburu-Cigliero S, Turrina S, Verzeletti A, Kayser M. Development of an Italian RM Y-STR haplotype database: Results of the 2013 GEFI collaborative exercise. *Forensic Sci Int Genet* 2015;15:56-63.
111. Cotton RW, Fisher MB. Review: Properties of sperm and seminal fluid, informed by research on reproduction and contraception. *Forensic Sci Int Genet* 2015;18:66-77.
112. Mayntz-Press KA, Sims LM, Hall A, Ballantyne J. Y-STR profiling in extended interval (> or = 3 days) postcoital cervicovaginal samples. *J Forensic Sci* 2008;53(2):342-8.
113. Davies A, Wilson E. The persistence of seminal constituents in the human vagina. *Forensic Sci* 1974;3(1):45-55.
114. Tobe SS, Dennany L, Vennemann M. An assessment of the subjectivity of sperm scoring. *Forensic Sci Int* 2015;251:83-6.
115. Cerdas L, Herrera F, Arrieta G, Morelli C, Alvarez K, Gomez A. Menstrual cycle phase at the time of rape does not affect recovery of semen or amplification of STR profiles of a suspect in vaginal swabs. *Forensic Sci Int* 2016;259:36-40.
116. Tobe SS, Swaran YC, Dennany L, Sibbing U, Schulze Johann K, Welch L, Vennemann M. A proof of principal study on the use of direct PCR of semen and spermatozoa and development of a differential isolation protocol for use in cases of alleged sexual assault. *Int J Leg Med* 2017;131(1):87-94.
117. Ferreira STG, Paula KA, Maia FA, Svidizinski AE, Amaral MR, Diniz SA, Siqueira ME, Moraes AV, Gusmão L, Roewer L. Routine analysis of sexual assault cases in Brasília, Brazil, using 23 Y chromosomal markers. *Forensic Sci Int Genet Suppl* 2015;5:e619-e21.

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, **Josephine Purps**, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Entwicklung einer dualen Strategie zur DNA-Analyse von Mischspuren zur Aufklärung von Straftaten gegen die sexuelle Selbstbestimmung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den

Josephine Purps

9. Anteilsklärung an den ausgewählten Publikationen

Dipl. Biochem. Josephine Purps hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Purps J, Siegert S, Willuweit S, Nagy M, Alves C, Salazar R, Angustia SM, Santos LH, Anslinger K, Bayer B, Ayub Q, Wei W, Xue Y, Tyler-Smith C, Bafalluy MB, Martinez-Jarreta B, Egyed B, Balitzki B, Tschumi S, Ballard D, Court DS, Barrantes X, Bassler G, Wiest T, Berger B, Niederstatter H, Parson W, Davis C, Budowle B, Burri H, Borer U, Koller C, Carvalho EF, Domingues PM, Chamoun WT, Coble MD, Hill CR, Corach D, Caputo M, D'Amato ME, Davison S, Decorte R, Larmuseau MH, Ottoni C, Rickards O, Lu D, Jiang C, Dobosz T, Jonkisz A, Frank WE, Furac I, Gehrig C, Castella V, Grskovic B, Haas C, Wobst J, Hadzic G, Drobic K, Honda K, Hou Y, Zhou D, Li Y, Hu S, Chen S, Immel UD, Lessig R, Jakovski Z, Ilievska T, Klann AE, Garcia CC, de Knijff P, Kraaijenbrink T, Kondili A, Miniati P, Vouropoulou M, Kovacevic L, Marjanovic D, Lindner I, Mansour I, Al-Azem M, Andari AE, Marino M, Furfuro S, Locarno L, Martin P, Luque GM, Alonso A, Miranda LS, Moreira H, Mizuno N, Iwashima Y, Neto RS, Nogueira TL, Silva R, Nastainczyk-Wulf M, Edelmann J, Kohl M, Nie S, Wang X, Cheng B, Nunez C, Pancorbo MM, Olofsson JK, Morling N, Onofri V, Tagliabracci A, Pamjav H, Volgyi A, Barany G, Pawlowski R, Maciejewska A, Pelotti S, Pepinski W, Abreu-Glowacka M, Phillips C, Cardenas J, Rey-Gonzalez D, Salas A, Brisighelli F, Capelli C, Toscanini U, Piccinini A, Piglionica M, Baldassarra SL, Ploski R, Konarzewska M, Jastrzebska E, Robino C, Sajantila A, Palo JU, Guevara E, Salvador J, Ungria MC, Rodriguez JJ, Schmidt U, Schlauderer N, Saukko P, Schneider PM, Sirker M, Shin KJ, Oh YN, Skitsa I, Ampati A, Smith TG, Calvit LS, Stenzl V, Capal T, Tillmar A, Nilsson H, Turrina S, De Leo D, Verzeletti A, Cortellini V, Wetton JH, Gwynne GM, Jobling MA, Whittle MR, Sumita DR, Wolanska-Nowak P, Yong RY, Krawczak M, Nothnagel M, Roewer L. A global analysis of Y-chromosomal haplotype diversity for 23 STR loci. *Forensic Sci Int Genet* 2014;12:12-23.

Impact Factor: 4,988 (Accessed February 23, 2017); Platz 1/15 im Fach Medicine/ Legal (2015).

Multicenter Studie der Abt. Forensische Genetik der Charité unter Federführung von J. Purps (Charité) und S. Siegert (Cologne Center for Genomics) zur Validierung der *High-Resolution Y-STR Haplotyping* Methode in einer globalen Stichprobe; dazu wurden forensische Institute weltweit eingeladen validierte Daten einzusenden; 84 Institutionen nahmen teil und übersandten DNA-Profile von 19,630 Probanden aus 129 einzelnen Populationsstichproben aus 51 Ländern.

Verantwortlichkeit für Entwicklung & Planung des Gesamtprojekts: Abt. Forensische Genetik der Charité mit J. Purps (Leitung, Qualitätsmanagement, Organisation der Blind-Tests für 84 Institute, Generierung der Datensammlung für die lokale Stichprobe mit 131 Proben), S. Willuweit (Bioinformatik, Datenbanken) und L. Roewer (Administrative Aufgaben) sowie Cologne Center for Genomics mit S. Siegert und M. Nothnagel (Statistische Berechnung und Auswertung); alle weiteren Koautoren (Datenbereitstellung).

Manuskript: J. Purps (Material und Methoden, Resultate, Suppl. Material, Diskussion), S. Siegert (Datenverarbeitung, Bildmaterial), L. Roewer/ M. Nothnagel (Redaktion).

Publikation 2:

Ballantyne KN, Ralf A, Aboukhalid R, Achakzai NM, Anjos MJ, Ayub Q, Balazic J, Ballantyne J, Ballard DJ, Berger B, Bobillo C, Bouabdellah M, Burri H, Capal T, Caratti S, Cardenas J, Cartault F, Carvalho EF, Carvalho M, Cheng B, Coble MD, Comas D, Corach D, D'Amato ME, Davison S, de Knijff P, De Ungria MC, Decorte R, Dobosz T, Dupuy BM, Elmrghni S, Gliwinski M, Gomes SC, Grol L, Haas C, Hanson E, Henke J, Henke L, Herrera-Rodriguez F, Hill CR, Holmlund G, Honda K, Immel UD, Inokuchi S, Jobling MA, Kaddura M, Kim JS, Kim SH, Kim W, King TE, Klausriegler E, Kling D, Kovacevic L, Kovatsi L, Krajewski P, Kravchenko S, Larmuseau MH, Lee EY, Lessig R, Livshits LA, Marjanovic D, Minarik M, Mizuno N, Moreira H, Morling N, Mukherjee M, Munier P, Nagaraju J, Neuhuber F, Nie S, Nilasitsatporn P, Nishi T, Oh HH, Olofsson J, Onofri V, Palo JU, Pamjav H, Parson W, Petlach M, Phillips C, Ploski R, Prasad SP, Primorac D, Purnomo GA, **Purps J**, Rangel-Villalobos H, Rebala K, Rerkamnuaychoke B, Gonzalez DR, Robino C, Roewer L, Rosa A, Sajantila A, Sala A, Salvador JM, Sanz P, Schmitt C, Sharma AK, Silva DA, Shin KJ, Sijen T, Sirker M, Sivakova D, Skaro V, Solano-Matamoros C, Souto L, Stenzl V, Sudoyo H, Syndercombe-Court D, Tagliabracci A, Taylor D, Tillmar A, Tsybovsky IS, Tyler-Smith C, van der Gaag KJ, Vanek D, Volgyi A, Ward D, Willemse P, Yap EP, Yong RY, Pajnic IZ, Kayser M. Toward male individualization with rapidly mutating y-chromosomal short tandem repeats. *Hum Mutat* 2014;35(8):1021-32.

Impact Factor: 5,089 (Accessed February 23, 2017); Platz 23/166 im Fach Genetics & Heredity (2015).

Multicenter Studie des Dept. Forensic Molecular Biology der Erasmus Universität Rotterdam unter Federführung von K. Ballantyne und M. Kayser zur Validierung der *Rapidly Mutating Y-*

STR Haplotyping Methode in einer globalen Stichprobe; dazu wurden forensische Institute weltweit eingeladen validierte Daten einzusenden; 52 Institutionen nahmen teil und übersandten DNA-Profile von 14,644 Probanden aus 111 einzelnen Populationsstichproben.

Datenanalyse: J. Purps (Etablierung der RM Y-STR Methode im Labor, Generierung der Datensammlung für die lokale Stichprobe von 123 Proben, Plausibilitätsprüfung).

Manuskript: J. Purps (Mitarbeit und Korrektur am Manuskript).

Publikation 3:

Purps J, Geppert M, Nagy M, Roewer L. Validation of a combined autosomal/Y-chromosomal STR approach for analyzing typical biological stains in sexual-assault cases. *Forensic Sci Int Genet* 2015;19:238-42.

Impact Factor: 4,988 (Accessed February 23, 2017); Platz 1/15 im Fach Medicine/ Legal (2015).

Studie der Abt. Forensische Genetik der Charité unter Federführung von J. Purps zur Validierung einer dualen DNA-Analyse für forensische Spurenproben aus Sexualstraftaten, dazu wurden 2077 Spurenproben aus 287 Sexualstraftaten mit 39 STR Systemen über einen Zeitraum von 30 Monaten untersucht.

Verantwortlichkeit für Entwicklung & Planung des Gesamtprojekts: Abt. Forensische Genetik der Charité unter Federführung von J. Purps (retrospektive Auswertung der Daten aus der Fallgruppe Sexualstraftaten, Nachanalysen, Generierung der Datensammlung, statistische Auswertung, Gesamtbewertung).

Manuskript: J. Purps unter Mitarbeit der Koautoren.

Publikation 4:

Barbieri C, Hubner A, Macholdt E, Ni S, Lippold S, Schroder R, Mpoloka SW, **Purps J**, Roewer L, Stoneking M, Pakendorf B. Refining the Y chromosome phylogeny with southern African sequences. *Hum Genet* 2016;135(5):541-53.

Impact Factor: 5,138 (Accessed February 23, 2017).

Studie des Dept. Evolutionary Genetics, Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology, Leipzig unter Federführung von C. Barbieri zur Analyse der Y chromosomalen Stammbaumstruktur in Afrika.

Datenanalyse: J. Purps (Analyse von 112 afrikanischen DNA-Proben mit Qualitäts- und Plausibilitätsprüfung).

Manuskript: J. Purps (Mitarbeit und Korrektur am Manuskript).

Publikation 5:

Haas C, Shved N, Ruhli FJ, Papageorgopoulou C, **Purps J**, Geppert M, Willuweit S, Roewer L, Krawczak M. Y-chromosomal analysis identifies the skeletal remains of Swiss national hero Jorg Jenatsch (1596-1639). *Forensic Sci Int Genet* 2013;7(6):610-7.

Impact Factor: 4,988 (Accessed February 23, 2017); Platz 1/15 im Fach Medicine/ Legal (2015).

Studie des Instituts für Gerichtliche Medizin Zürich unter Federführung von C. Haas zur Analyse eines historischen Skeletts (*ancient DNA*, aDNA)

Datenanalyse: J. Purps (Analyse der aDNA-Proben mit Y-STRs, Qualitätsmanagement und Bewertung der Ergebnisse).

Manuskript: J. Purps (Mitarbeit und Korrektur am Manuskript).

Berlin, den

(Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin)

(Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin)

10. Ausgewählte Publikationen

10.1. Publikation 1

Purps J, Siegert S, Willuweit S, Nagy M, Alves C, Salazar R, Angustia SM, Santos LH, Anslinger K, Bayer B, Ayub Q, Wei W, Xue Y, Tyler-Smith C, Bafalluy MB, Martinez-Jarreta B, Egyed B, Balitzki B, Tschumi S, Ballard D, Court DS, Barrantes X, Bassler G, Wiest T, Berger B, Niederstatter H, Parson W, Davis C, Budowle B, Burri H, Borer U, Koller C, Carvalho EF, Domingues PM, Chamoun WT, Coble MD, Hill CR, Corach D, Caputo M, D'Amato ME, Davison S, Decorte R, Larmuseau MH, Ottoni C, Rickards O, Lu D, Jiang C, Dobosz T, Jonkisz A, Frank WE, Furac I, Gehrig C, Castella V, Grskovic B, Haas C, Wobst J, Hadzic G, Drobic K, Honda K, Hou Y, Zhou D, Li Y, Hu S, Chen S, Immel UD, Lessig R, Jakovski Z, Ilievska T, Klann AE, Garcia CC, de Knijff P, Kraaijenbrink T, Kondili A, Miniati P, Vouropoulou M, Kovacevic L, Marjanovic D, Lindner I, Mansour I, Al-Azem M, Andari AE, Marino M, Furfuro S, Locarno L, Martin P, Luque GM, Alonso A, Miranda LS, Moreira H, Mizuno N, Iwashima Y, Neto RS, Nogueira TL, Silva R, Nastainczyk-Wulf M, Edelmann J, Kohl M, Nie S, Wang X, Cheng B, Nunez C, Pancorbo MM, Olofsson JK, Morling N, Onofri V, Tagliabracci A, Pamjav H, Volgyi A, Barany G, Pawlowski R, Maciejewska A, Pelotti S, Pepinski W, Abreu-Glowacka M, Phillips C, Cardenas J, Rey-Gonzalez D, Salas A, Brisighelli F, Capelli C, Toscanini U, Piccinini A, Piglionica M, Baldassarra SL, Ploski R, Konarzewska M, Jastrzebska E, Robino C, Sajantila A, Palo JU, Guevara E, Salvador J, Ungria MC, Rodriguez JJ, Schmidt U, Schlauderer N, Saukko P, Schneider PM, Sirker M, Shin KJ, Oh YN, Skitsa I, Ampati A, Smith TG, Calvit LS, Stenzl V, Capal T, Tillmar A, Nilsson H, Turrina S, De Leo D, Verzeletti A, Cortellini V, Wetton JH, Gwynne GM, Jobling MA, Whittle MR, Sumita DR, Wolanska-Nowak P, Yong RY, Krawczak M, Nothnagel M, Roewer L. A global analysis of Y-chromosomal haplotype diversity for 23 STR loci. *Forensic Sci Int Genet* 2014;12:12-23.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.fsigen.2014.04.008>

10.2. Publikation 2

Ballantyne KN, Ralf A, Aboukhalid R, Achakzai NM, Anjos MJ, Ayub Q, Balazic J, Ballantyne J, Ballard DJ, Berger B, Bobillo C, Bouabdellah M, Burri H, Capal T, Caratti S, Cardenas J, Cartault F, Carvalho EF, Carvalho M, Cheng B, Coble MD, Comas D, Corach D, D'Amato ME, Davison S, de Knijff P, De Ungria MC, Decorte R, Dobosz T, Dupuy BM, Elmrghni S, Gliwinski M, Gomes SC, Grol L, Haas C, Hanson E, Henke J, Henke L, Herrera-Rodriguez F, Hill CR, Holmlund G, Honda K, Immel UD, Inokuchi S, Jobling MA, Kaddura M, Kim JS, Kim SH, Kim W, King TE, Klausriegler E, Kling D, Kovacevic L, Kovatsi L, Krajewski P, Kravchenko S, Larmuseau MH, Lee EY, Lessig R, Livshits LA, Marjanovic D, Minarik M, Mizuno N, Moreira H, Morling N, Mukherjee M, Munier P, Nagaraju J, Neuhuber F, Nie S, Nilasitsataporn P, Nishi T, Oh HH, Olofsson J, Onofri V, Palo JU, Pamjav H, Parson W, Petlach M, Phillips C, Ploski R, Prasad SP, Primorac D, Purnomo GA, **Purps J**, Rangel-Villalobos H, Rebala K, Rerkamnuaychoke B, Gonzalez DR, Robino C, Roewer L, Rosa A, Sajantila A, Sala A, Salvador JM, Sanz P, Schmitt C, Sharma AK, Silva DA, Shin KJ, Sijen T, Sirker M, Sivakova D, Skaro V, Solano-Matamoros C, Souto L, Stenzl V, Sudoyo H, Syndercombe-Court D, Tagliabracci A, Taylor D, Tillmar A, Tsybovsky IS, Tyler-Smith C, van der Gaag KJ, Vanek D, Volgyi A, Ward D, Willemse P, Yap EP, Yong RY, Pajnic IZ, Kayser M. Toward male individualization with rapidly mutating y-chromosomal short tandem repeats. *Hum Mutat* 2014;35(8):1021-32.

<http://dx.doi.org/10.1002/humu.22599>

10.3. Publikation 3

Purps J, Geppert M, Nagy M, Roewer L. Validation of a combined autosomal/Y-chromosomal STR approach for analyzing typical biological stains in sexual-assault cases. *Forensic Sci Int Genet* 2015;19:238-42.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.fsigen.2015.08.002>

10.4. Publikation 4

Barbieri C, Hubner A, Macholdt E, Ni S, Lippold S, Schroder R, Mpoloka SW, **Purps J**, Roewer L, Stoneking M, Pakendorf B. Refining the Y chromosome phylogeny with southern African sequences. Hum Genet 2016;135(5):541-53.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00439-016-1651-0>

10.5. Publikation 5

Haas C, Shved N, Ruhli FJ, Papageorgopoulou C, **Purps J**, Geppert M, Willuweit S, Roewer L, Krawczak M. Y-chromosomal analysis identifies the skeletal remains of Swiss national hero Jorg Jenatsch (1596-1639). *Forensic Sci Int Genet* 2013;7(6):610-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.fsigen.2013.08.006>

11. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12. Komplette Publikationsliste

Publikation 1:

Purps J, Siegert S, Willuweit S, Nagy M, Alves C, Salazar R, Angustia SM, Santos LH, Anslinger K, Bayer B, Ayub Q, Wei W, Xue Y, Tyler-Smith C, Bafalluy MB, Martinez-Jarreta B, Egyed B, Balitzki B, Tschumi S, Ballard D, Court DS, Barrantes X, Bassler G, Wiest T, Berger B, Niederstatter H, Parson W, Davis C, Budowle B, Burri H, Borer U, Koller C, Carvalho EF, Domingues PM, Chamoun WT, Coble MD, Hill CR, Corach D, Caputo M, D'Amato ME, Davison S, Decorte R, Larmuseau MH, Ottoni C, Rickards O, Lu D, Jiang C, Dobosz T, Jonkisz A, Frank WE, Furac I, Gehrig C, Castella V, Grskovic B, Haas C, Wobst J, Hadzic G, Drobic K, Honda K, Hou Y, Zhou D, Li Y, Hu S, Chen S, Immel UD, Lessig R, Jakovski Z, Ilievska T, Klann AE, Garcia CC, de Knijff P, Kraaijenbrink T, Kondili A, Miniati P, Vouropoulou M, Kovacevic L, Marjanovic D, Lindner I, Mansour I, Al-Azem M, Andari AE, Marino M, Furfuro S, Locarno L, Martin P, Luque GM, Alonso A, Miranda LS, Moreira H, Mizuno N, Iwashima Y, Neto RS, Nogueira TL, Silva R, Nastainczyk-Wulf M, Edelmann J, Kohl M, Nie S, Wang X, Cheng B, Nunez C, Pancorbo MM, Olofsson JK, Morling N, Onofri V, Tagliabracci A, Pamjav H, Volgyi A, Barany G, Pawlowski R, Maciejewska A, Pelotti S, Pepinski W, Abreu-Glowacka M, Phillips C, Cardenas J, Rey-Gonzalez D, Salas A, Brisighelli F, Capelli C, Toscanini U, Piccinini A, Piglionica M, Baldassarra SL, Ploski R, Konarzewska M, Jastrzebska E, Robino C, Sajantila A, Palo JU, Guevara E, Salvador J, Ungria MC, Rodriguez JJ, Schmidt U, Schlauderer N, Saukko P, Schneider PM, Sirker M, Shin KJ, Oh YN, Skitsa I, Ampati A, Smith TG, Calvit LS, Stenzl V, Capal T, Tillmar A, Nilsson H, Turrina S, De Leo D, Verzeletti A, Cortellini V, Wetton JH, Gwynne GM, Jobling MA, Whittle MR, Sumita DR, Wolanska-Nowak P, Yong RY, Krawczak M, Nothnagel M, Roewer L. A global analysis of Y-chromosomal haplotype diversity for 23 STR loci. *Forensic Sci Int Genet* 2014;12:12-23.

Publikation 2:

Ballantyne KN, Ralf A, Aboukhalid R, Achakzai NM, Anjos MJ, Ayub Q, Balazic J, Ballantyne J, Ballard DJ, Berger B, Bobillo C, Bouabdellah M, Burri H, Capal T, Caratti S, Cardenas J, Cartault F, Carvalho EF, Carvalho M, Cheng B, Coble MD, Comas D, Corach D, D'Amato ME, Davison S, de Knijff P, De Ungria MC, Decorte R, Dobosz T, Dupuy BM, Elmrghni S, Gliwinski M, Gomes SC, Grol L, Haas C, Hanson E, Henke J, Henke L, Herrera-Rodriguez F, Hill CR, Holmlund G, Honda K, Immel UD, Inokuchi S, Jobling MA, Kaddura M, Kim JS, Kim SH, Kim W, King TE, Klausriegler E, Kling D, Kovacevic L, Kovatsi L, Krajewski P, Kravchenko S, Larmuseau MH, Lee EY, Lessig R, Livshits LA, Marjanovic D, Minarik M,

Mizuno N, Moreira H, Morling N, Mukherjee M, Munier P, Nagaraju J, Neuhuber F, Nie S, Nilasitsatporn P, Nishi T, Oh HH, Olofsson J, Onofri V, Palo JU, Pamjav H, Parson W, Petlach M, Phillips C, Ploski R, Prasad SP, Primorac D, Purnomo GA, **Purps J**, Rangel-Villalobos H, Rebala K, Rerkamnuaychoke B, Gonzalez DR, Robino C, Roewer L, Rosa A, Sajantila A, Sala A, Salvador JM, Sanz P, Schmitt C, Sharma AK, Silva DA, Shin KJ, Sijen T, Sirker M, Sivakova D, Skaro V, Solano-Matamoros C, Souto L, Stenzl V, Sudoyo H, Syndercombe-Court D, Tagliabracci A, Taylor D, Tillmar A, Tsybovsky IS, Tyler-Smith C, van der Gaag KJ, Vanek D, Volgyi A, Ward D, Willemse P, Yap EP, Yong RY, Pajnic IZ, Kayser M. Toward male individualization with rapidly mutating y-chromosomal short tandem repeats. *Hum Mutat* 2014;35(8):1021-32.

Publikation 3:

Purps J, Geppert M, Nagy M, Roewer L. Validation of a combined autosomal/Y-chromosomal STR approach for analyzing typical biological stains in sexual-assault cases. *Forensic Sci Int Genet* 2015;19:238-42.

Publikation 4:

Barbieri C, Hubner A, Macholdt E, Ni S, Lippold S, Schroder R, Mpoloka SW, **Purps J**, Roewer L, Stoneking M, Pakendorf B. Refining the Y chromosome phylogeny with southern African sequences. *Hum Genet* 2016;135(5):541-53.

Publikation 5:

Haas C, Shved N, Ruhli FJ, Papageorgopoulou C, **Purps J**, Geppert M, Willuweit S, Roewer L, Krawczak M. Y-chromosomal analysis identifies the skeletal remains of Swiss national hero Jorg Jenatsch (1596-1639). *Forensic Sci Int Genet* 2013;7(6):610-7.

Publikation 6:

Rothe J, Melisch C, Powers N, Geppert M, Zander J, **Purps J**, Spors B, Nagy M. Genetic research at a fivefold children's burial from medieval Berlin. *Forensic Sci Int Genet* 2015;15:90-7.

Publikation 7:

Roewer L, Geppert M, **Purps J**, Willuweit S. Das Y-chromosom als forensischer und genealogischer marker. *BIOspektrum* 2014;20(6):627-30.

Publikation 8:

Haas C, Shved N, Rühli FJ, Papageorgopoulou C, Krawczak M, **Purps J**, Willuweit S, Roewer L. Molekulargenetische Abstammungsanalyse am mutmasslichen Skelett des Bündner Freiheitshelden Jörg Jenatsch. In: Janosa, Manuel. Unter die Orgl begraben: Das Grab des Jörg Jenatsch in der Kathedrale zu Chur. Chur, Schweiz: Somedia Buchverlag, 2013:111-120.

Publikation 9:

Purps J, Geppert M, Nagy M, Roewer L. Evaluation of the IrisPlex eye colour prediction tool in a German population sample. *Forensic Sci Int Genet* 2011;3(1):e202-e3.

Publikation 10:

Gavvovidis I, Rost I, Trimborn M, Kaiser FJ, **Purps J**, Wiek C, Hanenberg H, Neitzel H, Schindler D. A novel MCPH1 isoform complements the defective chromosome condensation of human MCPH1-deficient cells. *PLoS One*. 2012;7(8):e40387.

Vorträge

Purps J. IrisPlex – Ein Modell zur Vorhersage der Augenfarbe: eine Analyse *oder* Der „Augenblick“ der Wahrheit. Symposium 2011 „Forensische DNA-Analyse“, Dezember 07, 2011 Berlin, Deutschland.

Purps J, Nagy M, Roewer L. Evaluierung des Prototyps „POWERPLEX® Y 23 SYSTEM“ der Promega GmbH. 32. Spurenworkshop in Verbindung mit der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin e. V. sowie der Spurenkommission der DGRM, Februar 24-25, 2012 Hannover, Deutschland.

Purps J. Wenn MANN mitMISCHT - die nächste Generation Y-STRs. Symposium 2012 „Forensische DNA-Analyse“, Dezember 06, 2012 Berlin, Deutschland.

Purps J, Nagy M, Roewer L. Hochauflösende Y-STR Analyse? 33. Spurenworkshop in Verbindung mit der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin e. V. sowie der Spurenkommission der DGRM, Februar 21-23, 2013 Halle (Saale); Deutschland.

Purps J. Immer mehr! Immer schneller! Immer individueller??? Das Streben nach Y-chromosomaler Einzigartigkeit. Eine Übersicht zum derzeitigen Informationsgehalt der Y-STR

Analyse. Symposium 2013 „Forensische DNA-Analyse“, Dezember 10, 2013 Berlin, Deutschland.

Purps J, Siegert S, Nagy M, Nothnagel M, Roewer L. Die neue Generation forensischer Y-STR Kits im Praxistest – Ergebnisse aus einem globalen populationsgenetischen Projekt und der forensischen Spurenanalytik. 34. Spurenworkshop in Verbindung mit der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin e. V. sowie der Spurenkommission der DGRM, Februar 20-22, 2014 Innsbruck, Österreich.

Purps J. Neue Aspekte der Y-chromosomalen DNA-Analyse in der Forensischen Fallarbeit. Arbeitstreffen „Forensische DNA-Analytik“ der DNA-Sachverständigen Berlin-Brandenburg, April 29, 2014 Berlin, Deutschland.

Purps J, Nagy M, Roewer L. Y-STRs als unverzichtbarer Standard bei der Analyse von Kontaktpuren aus sexuell motivierten Straftaten. 35. Spurenworkshop in Verbindung mit der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin e. V. sowie der Spurenkommission der DGRM, Februar 26-28, 2015 Berlin, Deutschland.

Purps J, Geppert M, Nagy M, Roewer L. Validierung einer kombinierten autosomalen/ Y-chromosomalen STR Analyse zur Typisierung biologischer Spuren bei Sexualstraftaten. 36. Spurenworkshop in Verbindung mit der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin e. V. sowie der Spurenkommission der DGRM, Februar 18-20, 2016 Essen, Deutschland.

Poster

Purps J, Geppert M, Nagy M, Roewer L. Evaluation of the IrisPlex eye color prediction tool in a German population sample. 24th World Congress of the International Society of Forensic Genetics, August 29-September 03, 2011 Vienna, Austria.

Haas C, Shved N, Rühli FJ, Papageorgopoulou C, Krawczak M, Willuweit S, **Purps J**, Roewer L. Y-chromosomal analysis of skeletal remains of a Swiss national hero from the 17th century. DNA in Forensics 2012: Exploring the phylogenies, 5th International EMPOP Meeting 8th International Y Chromosome User Workshop, September 06-08, Innsbruck, Austria.

13. Danksagung

Diesen Abschnitt widme ich all jenen, die mich während meiner Promotion unterstützt haben.

Ich danke dem gesamten Team der Forensischen Genetik der Charité für die tolle Zusammenarbeit und angenehme Atmosphäre im Labor. Es war eine insgesamt wunderbare und lehrreiche Zeit für mich, sodass der Abschied nun sehr schwer fällt.

Mein ganz besonderer Dank gilt Lutz Roewer. Ihm danke ich für die hervorragende Betreuung, Unterstützung und die vielen interessanten Diskussionen.

Frau Nagy gilt meine Anerkennung für die hervorragende Laborleitung und für ihr unermüdliches Engagement.

Für die technische Unterstützung im Laboralltag danke ich Petra Anders, Carmen Krüger, Petra Otremba, Corinna Weyer, Regina Niemiec, Claudia Stabe und Bärbel Henske.

Desweiteren danke ich meinen Kollegen Steffi Köcher und Sascha Willuweit für deren wissenschaftliche Unterstützung und freundschaftliche Zusammenarbeit, sowie Jessica Rothe, Maria Geppert, Patricia Entz, Judith Zander und Jessica Techner.

Ich danke auch allen Coautoren und korrespondierenden Arbeitsgruppen für die tollen Projekte und die gute Zusammenarbeit.

Meinen Korrekturlesern und Freunden danke ich für all die konstruktiven Fragen, Anmerkungen und Ratschläge, die allesamt sehr hilfreich und interessant waren. Ihr Interesse an meiner Arbeit hat mich sehr gefreut.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie für deren liebevolle Unterstützung und Motivation - während und über die Zeit der Promotion hinaus.

Vielen Dank an alle.

